CSL Behring

How to prevent or manage Direct Oral Anticoagulant (DOAC)-induced bleeding complications? Guideline recommendations

Chair: Prof. Carolyn Weiniger

Monday 5th of June 2023

1. HOW TO MINIMISE BLEEDING COMPLICATIONS AFTER REGIONAL ANAESTHESIA

Sibylle Kietaibl, Austria

¿Porqué debemos tener en cuenta si un paciente recibe anticoagulantes antes de una anestesia regional?:

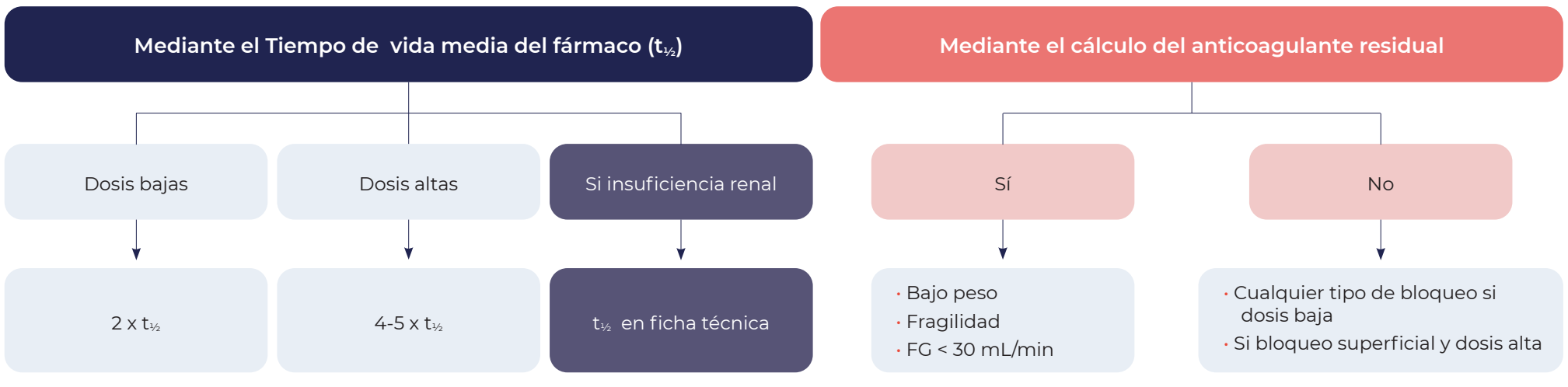
Porque incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Así, en una anestesia epidural el riesgo en un paciente no anticoagulado es de 1:150.000; si recibe tromboprofilaxis de 1:18.000; si recibe aspirina y heparina de 1:8.500; y si recibe dosis altas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) se incrementa hasta 1:3.100.

¿Ante una anestesia regional qué debemos tener en cuenta en un paciente anticoagulado[1]?

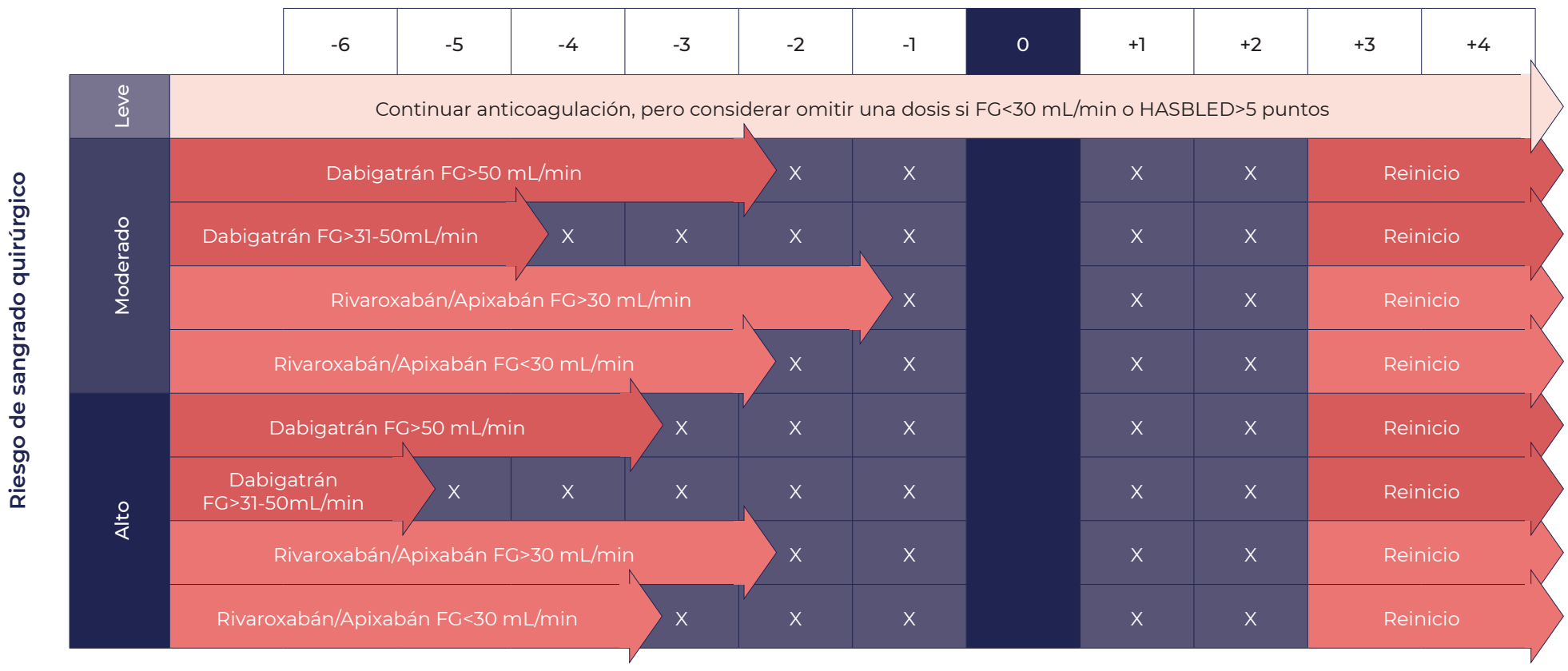
- El tipo bloqueo: profundo/neuroaxial vs. superficial.
- El tipo de fármaco utilizado.
- La **dosis estratificada en alta y baja** (no es importante la dosis exacta en mg).
- Las características del paciente (edad, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, ...)

¿Cómo prevenir las complicaciones hemorrágicas ante una anestesia regional?

Mediante el ajuste de los intervalos sin anticoagulación antes y después del bloqueo o inserción y retirada del catéter y, si es necesario, reversión de la anticoagulación[1].



	Warfarina	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Pico acción (horas)	<4	2	3-4	2-4	1-2
$t_{1/2}$	≈1 semana	12-14 h	≈12	11-13	10-14
Excreción renal (%)	<1	85	27	≈33	50
Interrumpir tratamiento en cirugías de riesgo medio y alto de sangrado		3 días (FG>50 mL/min) 5 días (FG 30-50)	3 días (FG>30)	3 días (FG>30)	3 días (FG>30)



¿Cómo proceder en la reintroducción del fármaco después de una anestesia regional?

- Profilaxis de la trombosis venosa profunda: Esperar unas 6 horas.
- Tratamiento antitrombótico: Esperar unas 24 horas.
- Reintroducción del ACO sólo después de haber retirado catéter neuroaxial.
- En combinaciones de fármacos aplicar el intervalo mayor.
- Reversión del ACO solo en el caso de emergencias.

¿Y si a pesar de la precaución se produce una complicación hemorrágica en una anestesia regional?

- Control sobre cualquier déficit neurológico que pueda aparecer
- Si aparecen síntomas realizar exploración clínica y RNM. Si necesario se recomienda la descompresión quirúrgica en menos de 6 horas.

CSL Behring

How to prevent or manage Direct Oral Anticoagulant (DOAC)-induced bleeding complications? Guideline recommendations

Chair: Prof. Carolyn Weiniger

Monday 5th of June 2023

2. HOW TO SUPPORT HAEMOSTASIS IN ACUTELY HAEMORRHAGING PATIENTS

Oliver Grottke, Germany

¿Debemos **monitorizar los niveles de ACOD** en pacientes que precisan cirugía?

- **Cirugía no urgente:** No sería necesaria la monitorización de niveles de ACOD en los pacientes que no presentan insuficiencia renal o/y hepática y la cirugía se puede esperar 24 horas (si riesgo de sangrado quirúrgico es bajo) o 48-72 horas (si riesgo de sangrado quirúrgico es alto).
- **Cirugía urgente** (donde no se puede esperar el tiempo de seguridad) o pacientes con **insuficiencia renal o hepática** (con riesgo de presentar niveles elevados de ACOD), se sugiere monitorizar los niveles de ACOD. En la siguiente tabla se muestra la utilidad de los diferentes test de coagulación según el ACOD:

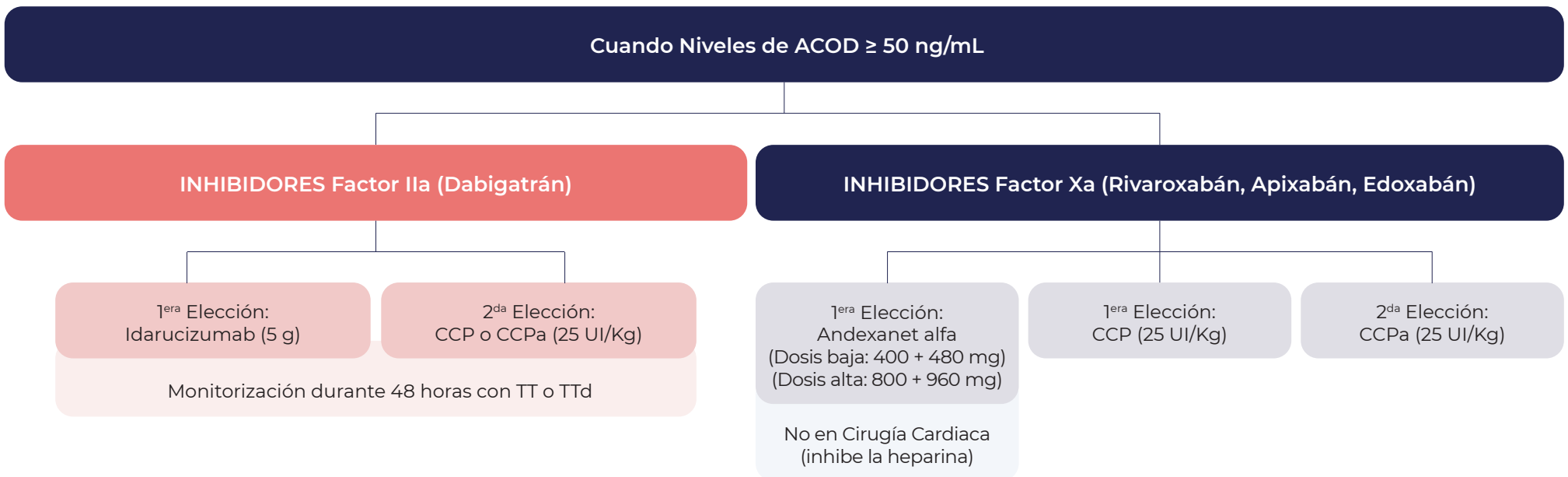
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
TTPa	✓	✗	✗	?
TT, TTd	✓	✗	✗	✗
ECT	✓	✗	✗	✗
Anti-Xa	✗	✓	✓	✓
TP	✗	✓	✗	✓
INR	✗	✗	✗	✗

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado; TT: Tiempo de trombina; TTd: Tiempo de trombina diluido; ECT: Tiempo de coagulación de ecarina; TP: Tiempo de protrombina; INR: índice International normalizado

En general, la monitorización mediante los test de coagulación clásicos (TP y TTPa) no se recomienda. Así, en pacientes en tratamiento con ACOD anti-Xa (Rivaroxabán, apixabán y edoxabán) se sugiere realizar la monitorización mediante la medida del anti-Xa y, en pacientes en tratamiento con dabigatrán (anti-IIa) se sugiere utilizar el TTd o el TT.

¿Debemos **revertir la coagulación** en pacientes tratados con ACOD que precisan **cirugía urgente** con antídotos o agentes hemostáticos no específicos?

Siempre que sea necesario administrar antídotos o agentes hemostáticos se recomienda que sean guiados mediante la **concentración de ACOD**.



BIBLIOGRAFÍA

1. Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A, et al (2022) Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. Eur J Anaesthesiol 39:100–132

2. Kietaibl S, Ahmed A, Afshari A, et al (2023) Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. Eur J Anaesthesiol 40:226–304

3. Samama CM, Afshari A (2018) European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Eur J Anaesthesiol 35:73–76

4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al (2018) The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Executive summary. Europace 20:1231–1242

CSL Behring

Goal-Directed Therapy (GDT) in non-cardiac surgery

Chair: Dr. Alexandre Joosten

Sunday 4th of June 2023

1. WHAT ARE THE EVIDENCE IN 2023?

Rupert Pearse, United Kingdom

Idealmente deberíamos poder responder a las preguntas: ¿Qué fluido, en qué momento introducirlo y, en qué cantidad?. Centrándonos en la **cantidad**: Es muy importante diferenciar qué es un **fluido de reposición** y un **fluido de mantenimiento**. El fluido de **mantenimiento** debe calcularse en función del índice de masa corporal del paciente y, el de **reposición** en función de las pérdidas, que a menudo, son difíciles de calcular y de ahí que nos encontremos ante la posibilidad de hacer una **reposición más liberal o una reposición más restrictiva**. Así, en cirugía abdominal el ensayo más reciente que compara la terapia liberal (mediana de 6,1 L en 24 horas) vs restrictiva (mediana de 3,7 L en 24 horas) demuestra que:

Objetivo principal:
Sin diferencias en mortalidad o discapacidad un año después de la cirugía

Objetivos secundarios:
La terapia restrictiva se asoció a una mayor incidencia de insuficienca renal

En cuanto a la **efectividad de la terapia dirigida por objetivos** en cirugía no cardíaca, todavía no ha sido demostrada. Probablemente debido al tamaño muestral insuficiente de los ensayos realizados hasta el momento. Los ensayos más recientes e importantes muestran:

Pearse RM, et al[2]
Sin diferencias en mortalidad o complicaciones durante los 30 días posteriores a la cirugía abdominal

Gillies MA, et al[3]
Sin diferencias en la frecuencia de daño cardíaco

Jessen MK et al[4]
Descenso en complicaciones: Neumonía, SDRAo infecciones locales

Pero, ¿qué entendemos por "**terapia hemodinámica dirigida por objetivos**"? Consiste en aplicar algoritmos terapéuticos en función de diferentes monitorizaciones hemodinámicas (volumen sistólico, presión venosa central, variación de presión de pulso, ...) con objetivos hemodinámicos predefinidos también diferentes (tensión arterial media, lactacidemia, saturación venosa central, ...) entre los ensayos existentes. Se trata de un enfoque demasiado simplificador para agrupar estrategias de tratamiento hemodinámico complejas y sustancialmente diferentes. Por eso hay autores que consideran que este término debería dejar de utilizarse[5]

Conclusiones:

Ser generoso en la reanimación

Ser restrictivo en el mantenimiento

Optimizar los pacientes seleccionados considerando el daño potencial

Los resultados de los **últimos ensayos** al respecto saldrán a la luz en los próximos 24 meses:

OPTOMISE II: ENSAYO internacional, multicéntrico para determinar si la fluidoterapia guiada por gasto cardíaco, con dosis bajas de inotrópicos, es clínicamente efectivo comparado con el tratamiento habitual en pacientes intervenidos de cirugía mayor gastrointestinal electiva.

FLO-ELA (Fluid Optimisation in Emergency Laparotomy): Igual que Optomise II, pero en cirugía abdominal urgente

CSL Behring

Goal-Directed Therapy (GDT) in non-cardiac surgery

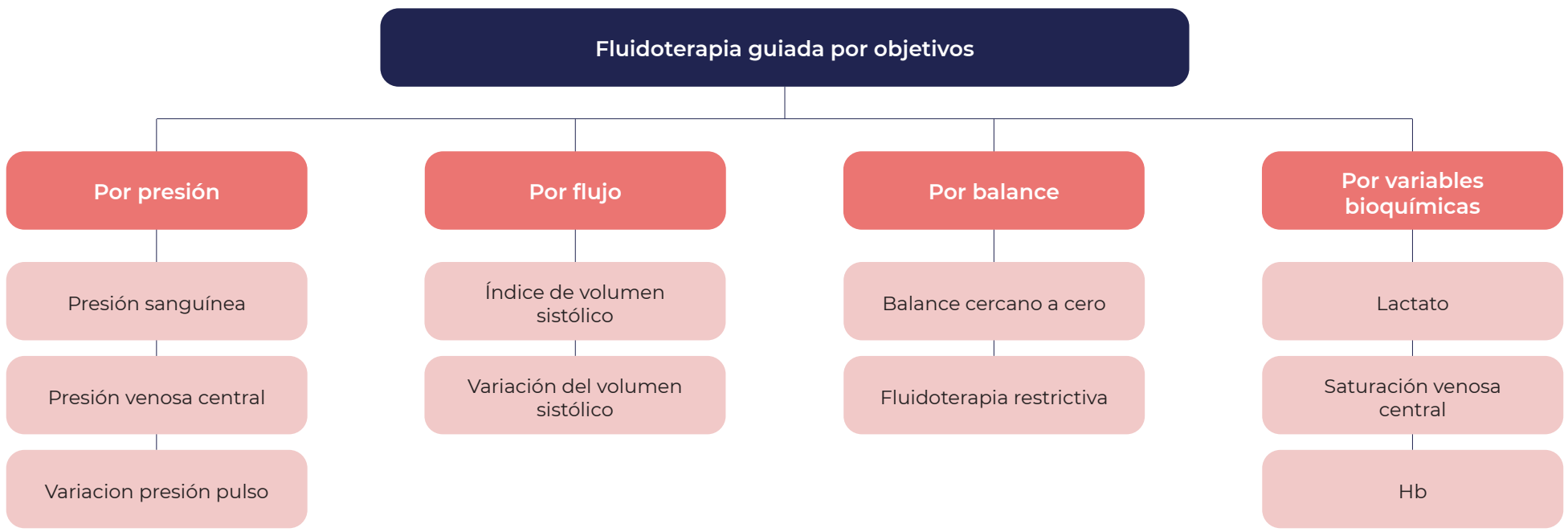
Chair: Dr. Alexandre Joosten

Sunday 4th of June 2023

2. GDT IN EMERGENCY ABDOMINAL SURGERY

Brigitte Brandstrup, Denmark

La fluidoterapia guiada por objetivos incluye **muchas y diversas estrategias terapéuticas:**



En pacientes intervenidos de **cirugía abdominal electiva** se ha demostrado que:

- Una fluidoterapia liberal con aporte de hasta 6 L en 24 horas se asocia a complicaciones postoperatorias[6]:

Complicaciones cardiopulmonares

Complicaciones de sutura

- La fluidoterapia guiada por eco hasta aportar el volumen sistólico máximo no añade ningún valor a la fluidoterapia con una estrategia de balance "cercano a cero"[7]. Así, una revisión sistemática de la Cochrane no encuentra inferioridad en la terapia restrictiva vs la guiada por objetivos[8].
- Los regímenes demasiado restrictivos pueden causar daño renal.
- La oliguria debe tratarse con fluidoterapia.

En pacientes intervenidos de **cirugía abdominal urgente** se ha demostrado que:

- Una fluidoterapia liberal con aporte de hasta 6 L en 24 horas se asocia a complicaciones postoperatorias[6]:

Balance > 2 L → Complicaciones cardiopulmonares

Balance 1,5-3,5 L → Complicaciones renales

- La fluidoterapia guiada por flujo (máximo volumen sistólico) no es superior a la fluidoterapia guiada por presión (presión venosa central) y por balance[10].

Sin diferencias en supervivencia o complicaciones mayores

Sin diferencia en complicaciones menores

Un dia menos de hospitalización si dirigida por presión

En general, se recomienda una fluidoterapia guiada por la combinación de variables de presión, de balance y parámetros bioquímicos.

Próximos resultados: Ensayo FLO-ELA (Fluid Optimisation in Emergency Laparatomy Trial).

CSL Behring

Goal-Directed Therapy (GDT) in non-cardiac surgery

Chair: Dr. Alexandre Joosten

Sunday 4th of June 2023

3. PROTOCOLIZED OR INDIVIDUALIZED HAEMODYNAMIC APPROACH?

Bernd Saugel, Germany

Históricamente, en 1975, Shoemaker abordó por primera vez la monitorización hemodinámica mediante protocolos para prevenir desenlaces indeseados e incluyó en su protocolo conceptos clave en el mantenimiento de la homeostasia como la oliguria, la hipotensión, la disfunción orgánica, o la presión venosa central, entre otros. Sin embargo, en 2011 se publicó que sólo el 30% de los anestesiólogos europeos declaraban contar con protocolos para el manejo hemodinámico de pacientes quirúrgicos en sus centros de trabajo[11]. En 2023 la situación sigue siendo parecida, con un porcentaje del 23%[12].

En la ejecución de la terapia dirigida por objetivos, una de las primeras preguntas que surge es: **¿qué objetivos hay que definir?**[5]

Pros y contras del manejo hemodinámico protocolizado e individualizado:

Protocolizado
Estandarización del tratamiento
Minimización de la variabilidad de la atención
Implementación en la práctica clínica habitual

Personalizado
Los protocolos no reflejan la fisiología cardiovascular individual
Variabilidad interindividual
Necesidad de acogerse a perfiles hemodinámicos distintos

Sin embargo, **es posible utilizar protocolos y personalizar** según cada paciente:

- La **individualización de la presión sistólica** en pacientes de alto riesgo intervenidos de cirugía mayor disminuye la incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción de un sistema orgánico o más, a los 7 días de la cirugía[13]. Actualmente, al respecto, se está realizando el ensayo IMPROVE-multi (Effect of personalized perioperative blood pressure management on postoperative complications and mortality in high-risk patients having major abdominal surgery)[14].
- La **individualización del volumen sistólico y del gasto cardíaco** se asocia a menos complicaciones postoperatorias y menor mortalidad a los 30 días de la cirugía en pacientes intervenidos de cirugía gastrointestinal mayor[2,15]. El ensayo PELICAN (Personalized Hemodynamic Management in High-risk Mayor Abdominal Surgery) obtendrá resultados sobre el mantenimiento del índice cardíaco por lo menos en los valores basales de cada paciente previos a la cirugía.

Recomendaciones para la implementación de fluidoterapia dirigida por objetivos (**las 5Ts**)[16]:

- **Target population:** Seleccionar a los pacientes adecuados (alto riesgo).
- **Timing:** Iniciar la intervención de forma temprana.
- **Type of intervention:** Combinación de fluidos, vasopresores e inotrópicos según la patogenia del problema hemodinámico.
- **Target variable:** seleccionar la variable en la cual queremos intervenir y monitorizar.
- **Target value:** establecer y personalizar los valores que queremos asumir.

CSL Behring

Lighting talks. Patient blood management in liver disease

Chair: Eleni Arnaoutoglou

Monday 5th of June 2023

1. PERIOPERATIVE PBM STRATEGIES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Mihai Popescu, Rumanía

Los pacientes diagnosticados de **cirrosis hepática (CH)** que precisan de una cirugía abdominal presentan una mayor morbilidad (coagulopatía, desnutrición, disfunción inmune, cardiomiopatía y disfunción renal y pulmonar) y mortalidad. Optimizar al paciente preoperatoriamente y elegir la cirugía menos invasiva (laparoscopia) ha mejorado los resultados[1].

En cuanto al **abordaje quirúrgico:**

Es conocido que los pacientes con CH diagnosticados de **colecistitis aguda** que precisan de colecistectomía laparoscópica presentan mayor número de complicaciones que la población general. El metaanálisis de Puggioni et al.[2] objetivó que la cirugía laparoscópica como tratamiento de una colecistitis aguda reducía el número de complicaciones (pérdidas sanguíneas, infección de la herida, tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria) y mortalidad respecto a un abordaje convencional con laparotomía. De la misma manera, el estudio de HiSCO[3] también objetivó un descenso en las complicaciones postoperatorias en los pacientes que fueron intervenidos de resección hepática mediante laparoscópica comparado con cirugía abierta.

En cuanto a la **optimización de la coagulopatía:**

Es muy frecuente que los pacientes con CH presenten severas trombocitopenias (PLQ < 50x10^9/L) y que cuando precisan de un procedimiento invasivo reciban **transfusiones de plaquetas** o agonistas de los receptores de la trombopoyetina para reducir el riesgo de sangrado. Por eso, el objetivo principal del estudio observacional de Ronca et al.[4] fue analizar la relación entre la trombocitopenia antes del procedimiento y el sangrado peroperatorio en los pacientes con CH que precisaban de una cirugía para el tratamiento de un carcinoma hepatocelular. Así, objetivaron que el riesgo de sangrado era indiferente del recuento plaquetario, clasificado como bajo (PLQ ≤ 50x10^9/L), intermedio (PLQ = 50-10x10^9/L) o alto (PLQ >100x10^9/L). En este estudio, el riesgo de sagrado se relacionaba de forma significativa e independiente con la edad, nivel de GOT, anemia y con la resección hepática respecto la ablación por radiofrecuencia.

También, debido a la coagulopatía (por pruebas convencionales de coagulación) que presenta el paciente con CH es frecuente la **transfusión de plasma fresco congelado** (PFC) durante cirugías y procedimientos invasivos. Los pacientes con CH presentan una coagulación equilibrada y balanceada, de manera que una alteración en las pruebas de coagulación convencionales no siempre significa coagulopatía y riesgo de sangrado, tal y como se ha demostrado por test viscoelásticos. Así, en el estudio observacional de Bednarsch et al.[5] objetivaron cómo los pacientes con CH que requerían de una hepatectomía por carcinoma hepatocelular presentaban como único factor independiente predictor de complicaciones mayores postoperatorias el haber recibido transfusiones de PFC durante la intervención. Y, Bonnet el al.[6] demostraron que la transfusión mediante algoritmos basados en la tromboelastografía para corregir la coagulopatía en la hemorragia severa del paciente con CH durante el trasplante hepático disminuía el número total de productos sanguíneos transfundidos, particularmente de PFC. De la misma manera, Vuyyuru et al.[7] demostraron cómo la transfusión guiada por TEG disminuía la transfusión de productos sanguíneos sin provocar un mayor riesgo de sangrado en pacientes con CH que precisaban de procedimientos invasivos (biopsias hepáticas).

En cuanto a la **transfusión de concentrados de hematíes:**

La **intervención quirúrgica** es el momento en que más podemos ayudar para evitar la transfusión de concentrados de hematíes. Para ello se disponen de recuperadores de sangre y autotransfusión sin ninguna repercusión negativa en la evolución de los pacientes intervenidos por causas neoplásicas[8].

Un tema siempre controvertido ha sido cuanta anemia se puede tolerar ante una **hemorragia digestiva alta (HDA)**, es decir, a partir de qué nivel de hemoglobina debemos transfundir. El ensayo clínico de Villanueva et al.[9] comparó la eficacia y seguridad de una terapia restrictiva (transfusión cuando la Hb < 7 g/dL) respecto una terapia liberal (transfusión cuando la Hb < 9 g/dL). Los resultados destacaron por una mayor supervivencia global a las 6 semanas de los pacientes aleatorizados a la estrategia restrictiva. Si la etiología de la HDA era por un ulcus péptico la probabilidad de morir en el grupo restrictivo fue similar al grupo liberal. Si la etiología era por varices en paciente con Child-Pugh A o B la probabilidad de morir descendía significativamente en el grupo restrictivo [HR 0,3 (IC 95%: 0,11-0,85)]. Si la etiología era por varices en paciente con Child-Pugh C no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos.

En cuanto a la **optimización de la anemia:**

La incidencia de **anemia** postoperatoria en el paciente cirrótico que precisa de cirugía es muy elevada (80-90%). Todos los pacientes que precisan de una cirugía mayor y preoperatoriamente ya presentaban anemia, o la pérdida sanguínea estimada en quirófano es de moderada a severa, deben ser tratados. La persistencia de anemia se asocia con mayor incidencia de eventos isquémicos y mortalidad a corto y largo plazo.

Estos pacientes, a menudo son tratados con suplementos de **hierro** consiguiendo incrementar la hemoglobina, pero aparte de esto, poco es conocido sobre su beneficio. Así, el estudio observacional de Rashidi-Alavijeh et al.[10] objetivó cómo este incremento en la hemoglobina se relacionaba significativamente con una mejor supervivencia después de un trasplante hepático y cómo el uso concomitante de hierro con rifaximina provocaba un incremento de hemoglobina más marcado. En cambio, el ensayo clínico **HepciFer**[11] que consistía en aleatorizar a los pacientes que precisaban de una cirugía hepática a recibir 1 g de carboximaltosa 4 horas después de la intervención versus placebo, no demostraron un incremento significativo de hemoglobina con la administración de hierro carboximaltosa a los siete días de la cirugía. Este estudio es relevante ya que sugiere que la suplementación endovenosa de hierro en el postoperatorio inmediato sería la vía de administración adecuada del hierro al evitar el bloqueo del mismo mediado por unos niveles de hepcidina elevados durante ese postoperatorio.

Conclusiones. En los pacientes con cirrosis hepática:

- **Deben ser intervenidos preferiblemente vía laparoscópica**
- **Deben utilizarse recuperadores de sangre en quirófano**
- **La transfusión de PLQ y PFC debe guiarse por algoritmos transfusionales basados en test viscoelásticos**
- **En pacientes con HDA y Child Pugh A o B deben transfundirse con Hb < 7 g/dL**
- **La administración de hierro para tratar la anemia debe ser endovenosa**

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Delgado JC, Ballus J, Esteve F, Betancur-Zambrano NL, Corral-Velez V, Mañez R, Betbese AJ, Roncal JA, Javierre C. Outcomes of abdominal surgery in patients with liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2016 Mar 7;22(9):2657-67.

2. Puggioni A, Wong LL. A metaanalysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. J Am Coll Surg. 2003 Dec;197(6):921-6. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.08.011. PMID: 14644279.

3. Yamamoto M, Kobayashi T, Oshita A, Abe T, Kohashi T, Onoe T, Fukuda S, Omori I, Imaoka Y, Honmyo N, Ohdan H. Laparoscopic versus open limited liver resection for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis: a propensity score matching study with the Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO). Surg Endosc. 2020 Nov;34(11):5055-5061

4. Ronca V, Barabino M, Santambrogio R, Opocher E, Hodson J, Bertolini E, Birocchi S, Piccolo G, Battezzati P, Cattaneo M, Podda GM. Impact of Platelet Count on Perioperative Bleeding in Patients With Cirrhosis Undergoing Surgical Treatments of Liver Cancer. Hepatol Commun. 2022 Feb;6(2):423-434.

5. Bednarsch J, Czigany Z, Lurje I, Trautwein C, Lüdde T, Strnad P, Gaisa NT, Barabasch A, Bruners P, Ulmer T, Lang SA, Neumann UP, Lurje G. Intraoperative Transfusion of Fresh Frozen Plasma Predicts Morbidity Following Partial Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. J Gastrointest Surg. 2021 May;25(5):1212-1223.

6. Bonnet A, Gilquin N, Steer N, Gazon M, Quattrone D, Pradat P, Maynard M, Mabrut JY, Aubrun F. The use of a thromboelastometry-based algorithm reduces the need for blood product transfusion during orthotopic liver transplantation: A randomised controlled study. Eur J Anaesthesiol. 2019 Nov;36(11):825-833.

7. Vuyyuru SK, Singh AD, Gamanagatti SR, Rout G, Gunjan D, Shalimar. A Randomized Control Trial of Thromboelastography-Guided Transfusion in Cirrhosis for High-Risk Invasive Liver-Related Procedures. Dig Dis Sci. 2020 Jul;65(7):2104-2111.

8. Rajendran L, Lenet T, Shorr R, Abou Khalil J, Bertens KA, Balaa FK, Martel G. Should Cell Salvage Be Used in Liver Resection and Transplantation? A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2023 Mar 1;277(3):456-468.

9. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñiz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 2013 Jan 3;368(1):11-21

10. Rashidi-Alavijeh J, Nuruzade N, Frey A, Huessler EM, Hörster A, Zeller AC, Schütte A, Schmidt H, Willuweit K, Lange CM. Implications of anaemia and response to anaemia treatment on outcomes in patients with cirrhosis. JHEP Rep. 2023 Jan 28;5(4):100688.

11. Assouline B, Benoliel A, Zamberg I, Legouis D, Delhumeau C, Favre M, Andrès A, Toso C, Samii K, Schiffer E. Intravenous iron supplementation after liver surgery: Impact on anemia, iron, and hepcidin levels-a randomized controlled trial. Surgery. 2021 Sep;170(3):813-821.

BIBLIOGRAFÍA

1. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al (2018) Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. N Engl J Med 378:2263–2274

2. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al (2014) Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. JAMA 311:2181–2190

3. Gillies MA, Shah ASV, Mullenheim J, Tricklebank S, Owen T, Antonelli J, Strachan F, Mills NL, Pearse RM (2015) Perioperative myocardial injury in patients receiving cardiac output-guided haemodynamic therapy: a substudy of the OPTIMISE Trial. Br J Anaesth 115:227–233

4. Jessen MK, Vallentin MF, Holmberg MJ, et al (2022) Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 128:416–433

5. Saugel B, Thomsen KK, Maheshwari K (2023) Goal-directed haemodynamic therapy: an imprecise umbrella term to avoid. Br J Anaesth. https://doi.org/10.1016/J.BJA.2022.12.022

6. Warrillow SJ, Weinberg L, Parker F, Calzavacca P, Licari E, Aly A, Bagshaw S, Christophi C, Bellomo R (2010) Perioperative fluid prescription, complications and outcomes in major elective open gastrointestinal surgery. Anaesth Intensive Care 38:259–265

7. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, et al (2012) 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 109:191–199

8. Wrzosek A, Jakowicka-Wordliczek J, Zajaczkowska R, Serednicki WT, Jankowski M, Bala MM, Swierz MJ, Polak M, Wordliczek J (2019) Perioperative restrictive versus goal-directed fluid therapy for adults undergoing major non-cardiac surgery. Cochrane database Syst Rev. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012767.PUB2

9. Voldby AW, Aaen AA, Loprete R, et al (2022) Perioperative fluid administration and complications in emergency gastrointestinal surgery-an observational study. Perioper Med (London, England). https://doi.org/10.1186/S13741-021-00235-Y

10. Aaen AA, Voldby AW, Storm N, et al (2021) Goal-directed fluid therapy in emergency abdominal surgery: a randomised multicentre trial. Br J Anaesth 127:521–531

11. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A (2011) Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: A survey among North American and European anesthesiologists. Crit Care 15:1–11

12. Flick M, Joosten A, Scheeren TWL, Duranteau J, Saugel B (2023) Haemodynamic monitoring and management in patients having noncardiac surgery. Eur J Anaesthesiol Intensive Care 2:e0017

13. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al (2017) Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA 318:1346–1357

14. Bergholz A, Meidert AS, Flick M, et al (2022) Effect of personalized perioperative blood pressure management on postoperative complications and mortality in high-risk patients having major abdominal surgery: protocol for a multicenter randomized trial (IMPROVE-multi). Trials. https://doi.org/10.1186/S13063-022-06854-0

15. Nicklas JY, Diener O, Leistenschneider M, et al (2020) Personalised haemodynamic management targeting baseline cardiac index in high-risk patients undergoing major abdominal surgery: a randomised single-centre clinical trial. Br J Anaesth 125:122–132

16. Saugel B, Kouz K, Scheeren TWL (2019) The “5 Ts” of perioperative goal-directed haemodynamic therapy. Br J Anaesth 123:103–107

CSL Behring

Tranexamic acid (TXA) should be administered prophylactically for every caesarean delivery. Pro-con

Chair: Prof. Carolyn Weiniger

Monday 5th of June 2023

El **sangrado posparto** es una causa mayor de morbimortalidad materna[1]. Hasta el momento, los fármacos uterotónicos son el único procedimiento que ha demostrado reducir el sangrado posparto después del nacimiento[2].

El **ácido tranexámico (TXA)** es un inhibidor de la activación del plasminógeno a plasmina, inhibiendo así la fibrinólisis. El TXA ha demostrado reducir el sangrado en la cirugía electiva y la mortalidad en pacientes traumáticos con sangrado crítico[3, 4]. En obstetricia, el ensayo clínico **WOMAN** ha demostrado reducir la mortalidad por sangrado posparto, especialmente si se administra justo después del nacimiento[5]. **La Organización Mundial de la Salud recomienda la administración de TXA en la hemorragia severa posparto (preferiblemente dentro de las tres horas siguientes al parto) ya sea en el parto vaginal o por cesárea.**

Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados para elucidar el papel del TXA en la prevención del sangrado posparto. La mayoría fueron pequeños y con fallos metodológicos. Pero tres fueron suficientemente grandes y robustos[6-8].

PRO: TXA SHOULD BE ADMINISTERED PROPHYLACTICALLY FOR EVERY CAESAREAN DELIVERY

Loic Sentihles, France

ARGUMENTOS A FAVOR DEL USO DEL TXA EN LA PREVENCIÓN DEL SANGRADO POR CESÁREA

- La seguridad del TXA en la prevención del sangrado ha sido demostrada después del nacimiento[6-8].
  - Se han publicado casos fatales, pero por la administración errónea mediante vía intratecal de TXA[9].
- Se ha demostrado un efecto en la prevención del sangrado, leve, pero significativo.
- Ventajas del ácido tranexámico **según el tipo de parto**[6-8]:

Cesárea (TRAAP2[7])
- ↓ La pérdida de sangre media (reducción en la variación del hematocrito).
- ↓Necesidad de fármacos uterotónicos.
- Sin mayor incidencia de eventos trombóticos.

Vaginal (TRAAP1[6])
- No ↓ el riesgo de sangrado ≥ 500 mL.
- ↓ Necesidad de fármacos uterotónicos.
- Sin mayor incidencia de eventos trombóticos.

- El TXA es coste-efectivo ([10], artículo en revisión).

El ensayo clínico de **Pacheco et al.**[8], publicado recientemente, no objetivó un riesgo significativamente menor en el objetivo principal (mortalidad materna o transfusión de sangre) con el uso profiláctico de TXA en el posparto por cesárea respecto al placebo.

El efecto observado en la reducción del sangrado, aunque sea leve, podría acabar incidiendo en la lactancia, la salud mental de la madre y el desarrollo y comportamiento de los niños, entre otros resultados que no han sido suficientemente estudiados hasta el momento.

La relación beneficio-riesgo es favorable al uso de TXA en todos los partos por cesárea, particularmente en países de ingresos bajos-medios.

CON: TXA SHOULD NOT BE ADMINISTERED PROPHYLACTICALLY FOR EVERY CAESAREAN DELIVERY

Catherine Bagot, United Kingdom

ARGUMENTOS EN CONTRA DEL USO DE TXA EN LA PREVENCIÓN DEL SANGRADO POR CESÁREA

- La hemorragia posparto es debida a las "**4T**" (atonía uterina, traumatismo, tejidos retenidos y alteración en la trombina). Pero sólo el 1% de los casos de hemorragia posparto son debidos a la coagulopatía (alteración en la trombina)[11].
- La coagulopatía puede ser una consecuencia de una mayor actividad fibrinolítica si la hemorragia posparto no se controla bien, de ahí el beneficio del TXA.
- Según el estudio **WOMAN**, el TXA reduce el sangrado y la muerte por sangrado en mujeres con hemorragia posparto sin efectos adversos si se administra entre 1 y 3 horas, probablemente el momento en el que puede empezar la coagulopatía[12]. Sin embargo, existen algunos datos que deberían tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados del estudio WOMAN[13]:

WOMAN[5]
- **No se observaron cambios en la mortalidad por cualquier causa (objetivo principal).**
- La reducción absoluta de muerte por sangrado fue del 0,4%.
- La reducción absoluta de cirugía para parar el sangrado fue del 0,4%.

- La revisión sistemática de **Ferrari** et al. analizó 22 publicaciones sobre el rol del TXA para prevenir en sangrado por cesárea[14]:

FERRARI et al.[5]
- **De 22 estudios sólo tres abordaron el sangrado de manera subjetiva.**
- **Todos los estudios presentaron una ata heterogeneidad.**

- En el estudio **TRAAP2**, la profilaxis con TXA resultó en una reducción del volumen de sangre pérdida estimado calculado > 1000 mL o transfusión de hematíes al día 2. Sin embargo, existen algunos datos que deberían tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados del estudio TRAAP2[7].

TRAAP2[7]
- **Los beneficios sólo se observaron en cesáreas previas al trabajo de parto y en pacientes sin riesgo de hemorragia posparto.**
- **No objetivaron mejoras significativas en los resultados clínicos secundarios relacionados con la hemorragia.**

Si bien, el reciente ensayo clínico egipcio de **Shalaby** et al. muestra beneficio en pacientes de alto riesgo de sangrado que precisan de cesárea[15], su potencia es baja por lo que serían necesarios más estudios.

Otros riesgos del uso profiláctico del TXA
- **Disminución del umbral preeclampsia / eclampsia.**
- **Riesgo de acumulación en insuficiencia renal.**
- **Contraindicado si existe coagulación intravascular diseminada.**
- **Efecto protrombótico.**
- **Pasa la barrera placentaria.**

Por todo ello, en el parto por cesárea, los beneficios de la profilaxis con TXA son mínimos.

DISCUSIÓN-CONCLUSIÓN

A favor de la administración del TXA en cesáreas con elevado riesgo de sangrado

BIBLIOGRAFÍA

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L (2014) Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. Lancet Glob Heal 2:e323–e333

2. Sentilhes L, Goffinet F, Vayssière C, Deneux-Tharaux C (2017) Comparison of postpartum haemorrhage guidelines: discrepancies underline our lack of knowledge. BJOG 124:718–722

3. Olldashi F, Kerçi M, Zhurda T, et al (2010) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomised, placebo-controlled trial. Lancet 376:23–32

4. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I (2012) Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ. https://doi.org/10.1136/BMJ.E3054

5. Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al (2017) Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 389:2105–2116

6. Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al (2018) Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. N Engl J Med 379:731–742

7. Sentilhes L, Sénat M V., Le Lous M, et al (2021) Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. N Engl J Med 384:1623–1634

8. Pacheco LD, Clifton RG, Saade GR, et al (2023) Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. N Engl J Med 388:1365–1375

9. Moran NF, Bishop DG, Fawcus S, et al (2023) Tranexamic acid at cesarean delivery: drug-error deaths. BJOG An Int J Obstet Gynaecol 130:114–117

10. Durand-Zaleski I, Deneux-Tharaux C, Seco A, Malki M, Frenkiel J, Sentilhes L (2021) An economic evaluation of tranexamic acid to prevent postpartum haemorrhage in women with vaginal delivery: the randomised controlled TRAAP trial. BJOG 128:114–120

11. EVENSEN A, ANDERSON JM, FONTAINE P (2017) Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. Am Fam Physician 95:442–449

12. Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al (2017) Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 389:2105–2116

13. SGEM#214: Woman – The TXA Trial for Post-Partum Hemorrhage - The Skeptics Guide to Emergency Medicine. https://thesgem.com/2018/04/sgem214-woman-the-txa-trial-for-post-partum-hemorrhage/. Accessed 8 Jun 2023

14. Ferrari FA, Garzon S, Raffaelli R, Cromi A, Casarin J, Ghezzi F, Uccella S, Franchi M (2022) Tranexamic acid for the prevention and the treatment of primary postpartum haemorrhage: a systematic review. J Obstet Gynaecol 42:734–746

15. Shalaby MA, Maged AM, Al-Asmar A, El Mahy M, Al-Mohamady M, Rund NMA (2022) Safety and efficacy of preoperative tranexamic acid in reducing intraoperative and postoperative blood loss in high-risk women undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth 22:1–6

CSL Behring

Perioperative fluids and beyond

Chair: Dr. Manu Malbrain; Dr. Marlies Ostermann

Saturday 3rd of June 2023

1. HOW TO MONITOR VOLAEMIA STATUS?

Marlies Ostermann, United Kingdom

¿Hasta cuándo debemos administrar volumen?:

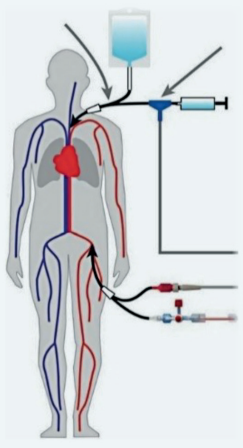
La fluidoterapia debe administrarse durante la fase de Resucitación y de Optimización según el modelo ROSE (Resucitación, Optimización, Estabilización y Evacuación), para evitar los efectos nocivos de administrar fluidos en exceso[1].

¿Cuánto volumen debemos administrar?:

Ninguna técnica de monitorización actual aporta esta información con exactitud. Las técnicas actuales sólo pueden estimar volúmenes y presiones y pueden alterarse por la función cardíaca, la permeabilidad capilar o las presiones intratorácicas. Por lo que deben interpretarse dentro del contexto clínico de cada paciente. Y por ello, existe una necesidad urgente de incorporar nuevas técnicas para evaluar el estado volémico. ¿De qué disponemos en la actualidad?:

- Síntomas y signos
- Análisis laboratorio
- Balance de fluidos
- Monitorización hemodinámica
- Ecocardiografía
- Ecografía

¿Cuándo debemos administrar fluidos?



Gasto cardíaco demasiado bajo

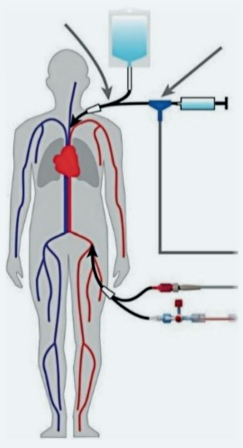
+

Signos de disfunción orgánica

+

Signos de respuesta a precarga

¿Cuándo parar la administración de fluidos?



Gasto cardíaco aceptable

+

Sin signos de disfunción orgánica

+

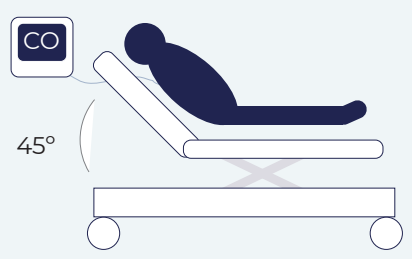
Sin signos de respuesta a precarga

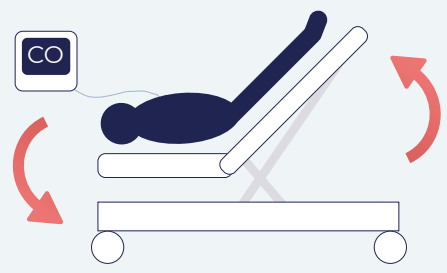
¿De qué disponemos actualmente para saber si un paciente responderá a la fluidoterapia?[4]

1. Paciente en ventilación espontánea: Variaciones respiratorias >50% en el diámetro de la vena cava inferior.

2. Paciente intubado con ventilación mecánica: Variaciones respiratorias >21% en el diámetro de la vena cava superior que presenta una morfología triangular o, variaciones respiratorias >8% en el diámetro de la vena cava inferior o, variaciones respiratorias > 8% en el flujo aórtico.

3. El test que ha demostrado mayor evidencia en la evaluación de la respuesta a precarga hasta el momento es el **test de elevación pasiva de las extremidades inferiores** y que equivaldría a una autotransfusión de unos 300 mL de sangre. Debe realizarse de la siguiente manera[2] y monitorizar el gasto cardíaco (CO) no la presión arterial.





La evaluación dinámica de la respuesta a fluidos debe formar parte de la evaluación clínica rutinaria porque ha demostrado disminuir la mortalidad, las estancias en UCI y la duración de la ventilación mecánica[3,4].

Ejemplo de **manejo de la fluidoterapia** según de Backer et al[4] adaptado:

Triggers que sugieren fluidoterapia (hipoperfusión, taquicardia, bajo gasto cardíaco (CO), ...)

- **Ausentes** → Espera y reevalúa
- **Presentes** → Evalúa la capacidad de respuesta a fluidos (4 mL/Kg o 250 mL en 10 min)

↑ CO + Cambios mínimos en VS, PVC, EVLWI	= CO + Cambios mínimos en VS, PVC, EVLWI	↑ CO + ↑VS, PVC, EVLWI	= CO + ↑VS, PVC, EVLWI
Respuesta óptima	Dudosa respuesta	Beneficio/Riesgo incierto	Fluidos no tolerables
Continuar con fluidos	Se podría continuar con fluidos	Cuidado con más fluidos	Parar la fluidoterapia

VS: Volumen Sistólico; PVC: Presión Venosa Central; EVLWI: Agua pulmonar extravascular indexada

CSL Behring

Perioperative fluids and beyond

Chair: Dr. Manu Malbrain; Dr. Marlies Ostermann

Saturday 3rd of June 2023

2. IS LESS MORE? DISCUSSION OF THE RECENT EVIDENCE

Carmen Pfortmüller, Switzerland

La decisión de administración de fluidos debe ser **personalizada** según el paciente.

Si la decisión es SÍ:

- Estrategia **restrictiva** en todos los grupos de pacientes, indistintamente[5-8]
  - Beneficio clínico no demostrado respecto una estrategia liberal
  - pero
  - No existe evidencia de que esté asociado a mayores daños
  - Sin impacto en los días libres de ventilación, en los de soporte circulatorio ni en resultados renales
- Reanimación con **pequeño volumen**
  - Restricción en el aporte de líquidos (albúmina)
    - Sin impacto en el tiempo de ventilación mecánica, estancias hospitalarias y en UCI, ni necesidad de terapia de reemplazo renal[9, 10]
  - Incremento en la diruesis con suero hipertónico en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca[11]
- Administración **temprana de vasopresores**
  - Reducción de la mortalidad precoz, del balance neto de fluidos y del riesgo de acumulación[12]

Si la decisión es NO[13,14]:

- **Desescalada:** disminuir la dosis o la velocidad de administración del fluido que se estaba administrando
  - Parar la reanimación
  - Reducir o parar fluido de mantenimiento
  - Minimizar fluidos administrados con medicación
- **Deresucitación:** eliminar el exceso de fluidos mediante estrategias farmacológicas/no farmacológicas*
  - Cuando los pacientes muestran signos de acumulación de fluidos y fallo orgánico
    - Diuréticos
    - Ultrafiltración mediante terapia de reemplazo renal

*Son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados porque la evidencia es baja

CSL Behring

Perioperative fluids and beyond

Chair: Dr. Manu Malbrain; Dr. Marlies Ostermann

Saturday 3rd of June 2023

3. HOW BIG DATA CAN HELP GUIDING FLUID STEWARDSHIP

Manu Malbrain, Belgium

La **optimización de fluidos** se puede definir como una serie de intervenciones coordinadas aplicadas con el objetivo de seleccionar el fluido, la dosis y la duración óptimos para obtener los mejores resultados clínicos, previniendo los efectos adversos y reduciendo los costes[16].

Los **programas de optimización de fluidos** resultan en[17, 18]:

- Reducción del consumo diario de fluidos
- Reducción en el uso de suero salino 0,9%
- Incremento en el uso de cristaloides balanceados

EDHEN Consortium es una iniciativa europea llevada a cabo por universidades, organizaciones, compañías privadas y otras entidades con el siguiente objetivo:

Obtener una base de datos con 100.000.000 registros de pacientes europeos con el fin de extraer y publicar datos observacionales de interés.

¿Cómo?

Mediante el Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP).

¿Por qué?

- La puntuación media obtenida en una encuesta internacional de conocimiento sobre fluidoterapia en anestesiología, medicina intensiva y cirugía no llegó al 50 %[15].
- Permite la comparación entre diferentes centros y comprobar si se cumplen los estándares nacionales: **< 4 L/paciente admitido y < 0,4 L/día de hospitalización**[17].
- Permite monitorizar y comparar indicadores clave: reanimación, mantenimiento, *fluid creep*, uso de coloides.

El futuro son modelos predictivos obtenidos a partir de datos reales de práctica clínica (big data) tratados mediante biomedicina e inteligencia artificial

BIBLIOGRAFÍA

1. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, Teboul JL, Rice TW, Mythen M, Monnet X (2018) Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. Ann Intensive Care. https://doi.org/10.1186/S13613-018-0402-X

2. Monnet X, Shi R, Teboul JL (2022) Prediction of fluid responsiveness. What's new? Ann Intensive Care. https://doi.org/10.1186/S13613-022-01022-8

3. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R (2017) Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med 45:1538–1545

4. De Backer D, Aissaoui N, Cecconi M, et al (2022) How can assessing hemodynamics help to assess volume status? Intensive Care Med 48:1482–1494

5. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, et al (2022) Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. N Engl J Med 386:2459–2470

6. The National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Networ (2023) Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. N Engl J Med 388:499–510

7. Sivapalan P, Ellekjaer KL, Jessen MK, Meyhoff TS, Cronhjort M, Hjortrup PB, Wetterslev J, Granholm A, Møller MH, Perner A (2023) Lower vs Higher Fluid Volumes in Adult Patients With Sepsis: An Updated Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. Chest. https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2023.04.036

8. Jessen MK, Andersen LW, Thomsen MLH, et al (2022) Restrictive fluids versus standard care in adults with sepsis in the emergency department (REFACED): A multicenter, randomized feasibility trial. Acad Emerg Med 29:1172–1184

9. Bellomo R, McEvoy S, Kai Lo S, et al (2006) Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. BMJ 333:1044–1046

10. Mårtensson J, Bihari S, Bannard-Smith J, et al (2018) Small volume resuscitation with 20% albumin in intensive care: physiological effects: The SWIPE randomised clinical trial. Intensive Care Med 44:1797–1806

11. Pfortmueller CA, Kindler M, Schenk N, et al (2020) Hypertonic saline for fluid resuscitation in ICU patients post-cardiac surgery (HERACLES): a double-blind randomized controlled clinical trial. Intensive Care Med 46:1683–1695

12. Li Y, Li H, Zhang D (2020) Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. Crit Care 24:1–9

13. Messmer AS, Dill T, Müller M, Pfortmueller CA (2023) Active fluid de-resuscitation in critically ill patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med 109:89–96

14. Silversides JA, McMullan R, Emerson LM, et al (2022) Feasibility of conservative fluid administration and deresuscitation compared with usual care in critical illness: the Role of Active Deresuscitation After Resuscitation-2 (RADAR-2) randomised clinical trial. Intensive Care Med 48:190–200

15. Nasa P, Wise R, Elbers PWG, Wong A, Dabrowski W, Regenmortel N V., Monnet X, Myatra SN, Malbrain MLNG (2022) Intravenous fluid therapy in perioperative and critical care setting-Knowledge test and practice: An international cross-sectional survey. J Crit Care. https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2022.154122

16. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, et al (2020) Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). Ann Intensive Care 10:64

17. McDougall M, Guthrie B, Doyle A, Timmins A, Bateson M, Ridley E, Drummond G, Vadiveloo T (2022) Introducing NICE guidelines for intravenous fluid therapy into a district general hospital. BMJ open Qual. https://doi.org/10.1136/BMJOQ-2021-001636

18. Ellekjaer KL, Perner A, Bruun Svan K, Møller MH (2023) Issuing of isotonic crystalloid solutions to Danish public hospitals in 2021—A retrospective nationwide observational study. Acta Anaesthesiol Scand 67:177