



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

TESIS:

**“Relación entre consumo crónico de betabloqueadores y mortalidad en
pacientes adultos con sepsis y choque séptico tratados en Unidad de
Terapia Intensiva”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

MISSAEL VLADIMIR ESPINOZA VILLAFUERTE

ASESORES:

DR. RICARDO MARTÍNEZ ZUBIETA

DR. JOSÉ DE JESUS ZARAGOZA GALVÁN

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A Laura y Sebastián que con ojos cerrados decidieron emprender esta aventura junto a mí.

A mis padres y a mi hermano que son mi respaldo incondicional.

A mis amigos que hace más de diez años nos convertimos en hermanos.

A todos los Maestros de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español, por dedicarme su valioso tiempo para hacer de mi alguien mejor.

A mis compañeros con los que crecí como Intensivista.

A todo el personal de la Unidad de Terapia Intensiva, ya que contribuyeron directa o indirectamente con mi formación.

Índice

Resumen	4
Introducción	5
Marco teórico	5
Justificación	8
Hipótesis	9
Objetivos	10
Material y métodos	11
Ética del estudio	12
Análisis estadístico	13
Resultados	14
Discusión	17
Conclusiones	18
Bibliografía	19

Resumen

Título: “Relación entre consumo crónico de betabloqueadores y mortalidad en pacientes adultos con sepsis y choque séptico tratados en Unidad de Terapia Intensiva”.

Dr. Missael V. Espinoza Villafuerte, Dr. Ricardo Martínez Zubieta, Dr. José de Jesús Zaragoza Galván.

Los betabloqueadores son fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En el escenario de enfermedad crítica hay incremento considerable del consumo de oxígeno en los tejidos (mayor gasto energético secundario a activación simpática y estado hipermetabólico). Estos pacientes se ven afectados por diferentes grados de síndrome de respuesta inflamatoria y comorbilidades cardiovasculares. De acuerdo con el efecto farmacológico conocido de estos medicamentos, se considera que pueden reducir la sobreestimulación adrenérgica y sus efectos deletéreos secundarios. Durante la sepsis hay cambios fisiopatológicos que involucran a la respuesta adrenérgica. Se ha identificado un mecanismo de adaptación y efecto protector en este contexto, mediante la regulación a la baja de los receptores beta-adrenérgicos y la depresión de la señalización post-receptor.

Objetivo principal: Determinar la relación del consumo crónico de betabloqueadores en pacientes que desarrollaron sepsis y choque séptico y la mortalidad a 30 días dentro de la UTI con pacientes que no lo consumieron.

Diseño: estudio retrospectivo, observacional, de casos y controles. Se incluyeron 104 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos, en uno el de consumo de betabloqueadores (16 pacientes) y el segundo grupo control (88 pacientes).

Resultados: se identificó que los pacientes del grupo de estudio al momento del ingreso a UTI presentaron más datos de falla cardiovascular, mayor dosis de vasopresor que utilizaron por más tiempo con respecto al grupo control, requirieron más tiempo de estancia en UTI y la mortalidad no fue menor del grupo de estudio con respecto al control.

Conclusiones: de acuerdo con lo encontrado en este estudio, el consumo crónico de betabloqueadores en los pacientes que desarrollaron sepsis y choque séptico incluidos en este estudio, no fue factor de protección para mortalidad.

Introducción

Marco teórico

Los β -bloqueadores son fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares para reducir complicaciones relacionadas con infarto, optimizando el consumo de oxígeno miocárdico y así disminuir el grado de isquemia (1). Dos ensayos controlados aleatorizados (ECA) demostraron que el uso perioperatorio de β -bloqueantes podría reducir la incidencia de complicaciones cardiacas responsables de morbilidad y mortalidad significativa después de cirugía de corazón (2, 3).

El estudio de evaluación isquémica perioperatoria (POISE) encontró que los individuos que reciben metoprolol 30 días antes de la cirugía tenían un riesgo reducido de infarto de miocardio postoperatorio en comparación con el grupo control, pero un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y muerte asociada a mayor incidencia de hipotensión, bradicardia y sangrado. En las guías 2014 ACC / AHA, recomiendan que β -bloqueadores en el periodo perioperatorio deben iniciarse sólo en pacientes considerados de riesgo intermedio o alto para desarrollo de isquemia miocárdica (4).

Dentro del escenario de una enfermedad crítica existe incremento considerable del consumo de oxígeno en los tejidos caracterizado por aumento del gasto energético en reposo secundario a activación simpática y estado hipermetabólico. Los pacientes críticos ingresados a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se ven afectados por diferentes grados de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y comorbilidades cardiovasculares. De acuerdo con el efecto farmacológico ampliamente conocido de los beta bloqueadores, se considera que pueden reducir la sobreestimulación adrenérgica y sus efectos deletéreos secundarios.

Los beta bloqueadores actúan sobre los receptores β -adrenérgicos que interfieren con la capacidad de las catecolaminas para inducir respuestas adrenérgicas. Los efectos clínicos de agonismo- β -adrenérgico o antagonismo dependen de los subtipos de receptor y de su ubicación (β 1 en corazón, cardiomiocitos, nodo sino-auricular y el nodo auriculo-ventricular, riñón, adipocitos y plaquetas), provocando aumento en la frecuencia cardíaca, contractilidad, velocidad de conducción auriculo-ventricular, secreción de renina, lipólisis y agregación plaquetaria, respectivamente. También se pueden encontrar en membrana presináptica donde su activación provoca aumento en la liberación de norepinefrina.

Los receptores β 2 se encuentran en las fibras musculares lisas de los bronquiolos, arterias, arteriolas y órganos, así como en los hepatocitos. Su activación se manifiesta en broncodilatación, vasodilatación, glucogenólisis (5).

Los medicamentos antagonistas con afinidad específica para receptores β_1 se definen como “cardioselectivos” (atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol), aquellos que actúan en receptores β_1 y β_2 son llamados “no selectivos” (propranolol, pindolol, timolol y nadolol). Esta selectividad del receptor es dosis dependiente y se pierde cuando se administran grandes dosis de antagonista.

Sus principales propiedades en la práctica clínica son inotropismo y cronotropismo negativos reduciendo así frecuencia cardíaca, presión arterial y trabajo cardíaco. La disminución de la frecuencia cardíaca optimiza el tiempo diastólico y así la perfusión miocárdica (6).

Sepsis y shock séptico

A pesar de los avances en el tratamiento del shock séptico, la mortalidad y morbilidad siguen siendo inaceptablemente altas siendo el tratamiento de sepsis un área activa de investigación. Datos recientes sugieren que los β -bloqueadores pueden proporcionar efectos beneficiosos en el tratamiento de la sepsis. Como es bien conocido, la sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, caracterizado por una multitud de cambios fisiopatológicos en términos de alteraciones cardiovasculares, trastornos metabólicos y la inmunomodulación. El mecanismo subyacente de estas modificaciones es la producción de mediadores tales como catecolaminas, que son la respuesta adrenérgica de nuestro organismo ante una agresión. Su producción resulta en estimulación cardíaca (aumento de contractilidad, frecuencia cardíaca y demanda de energía miocárdica) y extra cardíaca (estado catabólico, hiperglucemia, hipercoagulabilidad, modulación de liberación de citoquinas inflamatorias) (8, 9). Aunque estas respuestas fisiológicas permiten reaccionar contra agresiones, la activación simpática puede ser perjudicial cuando es excesiva y persistente. Un claro ejemplo es cuando progresa la sepsis, o la taquicardia persiste después de la reanimación con líquidos y control del dolor y/o agitación, en estas situaciones es cuando la demanda energética del corazón supera la oferta, lo que condiciona alto riesgo de disfunción cardíaca y fallo multiorgánico (10).

El corazón es víctima principal de la estimulación adrenérgica debido a que se encuentra mediada principalmente por receptores β y el 80% de los receptores adrenérgicos de miocardio son subtipo β_1 (7). En la sepsis temprana, la respuesta a catecolaminas aumenta la contractilidad y frecuencia cardíaca para satisfacer las demandas metabólicas; sin embargo al entrar en fase hipodinámica se manifiesta depresión miocárdica con fracción de eyección ventricular alterada (FEVI) y aturdimiento miocárdico. La necrosis se produce hasta en el 60% de los pacientes con shock séptico incrementando su mortalidad (11). Se ha planteado la hipótesis de que la depresión cardíaca inducida por sepsis se debe a efectos tóxicos inducidos por catecolaminas sobre los cardiomiocitos. Sin embargo se ha identificado un mecanismo de adaptación y efecto protector a través del cual el corazón trata de atenuar la respuesta adrenérgica mediante la regulación a la baja

de los receptores β -adrenérgicos y la depresión de la señalización post-receptor. En este contexto, el aumento del gasto cardíaco por arriba de los valores normales debido a la administración de dobutamina, no mostró ningún beneficio (12); mientras que el uso de β -bloqueadores para modular esta vía ha sugerido tener papel protector (10). La razón fisiológica detrás de la aplicación clínica de los β -bloqueadores en el shock séptico no se limita a la modulación de los efectos cardíacos de la estimulación simpática excesiva, sino también a la modulación de los efectos extra-cardíacos. De hecho, la respuesta adrenérgica abrumadora durante la sepsis induce un estado catabólico en general, deterioro del metabolismo de la glucosa y alteración del estado inflamatorio.

Se ha sugerido que los β -bloqueadores pueden contrarrestar el hipermetabolismo de la fase hiperdinámica de la sepsis para evitar la fase catabólica (5, 8). En particular, propranolol ha demostrado que puede disminuir las concentraciones de glucosa en plasma durante el estrés, la inhibición de la disminución en la captación de glucosa mediada por la insulina y la normalización de la gluconeogénesis. Este mecanismo no parece ser influenciado por antagonismo B_1 , lo que sugiere que el uso de beta bloqueadores no cardio-selectivos puede beneficiar el control glucémico. Por otra parte, es bien sabido que los receptores β -adrenérgicos están involucrados en la producción de citoquinas y la modulación del sistema inmune celular, sin embargo, los resultados de modelos de sepsis sobre el papel inmunomodulador de bloqueo beta en pacientes críticamente enfermos aún no han sido investigados (13,14).

Justificación

Se ha identificado relación entre la reducción del tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, el menor requerimiento de vasopresores, disminución de las fallas orgánicas y desarrollo de miocardiopatía asociada, en aquellos pacientes que durante un evento de Sepsis o Choque séptico se encuentran consumiendo bloqueadores beta, desde quienes los utilizan de forma crónica por alguna comorbilidad, hasta aquellos en los que durante el evento agudo se les prescribe como medida terapéutica, sin embargo toda esta información es tomada de población extranjera. Considerando lo anterior, se ha decidido realizar un estudio observacional y retrospectivo tomando información de la Base de Datos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español de México (BASUTI), de todos los pacientes que han estado hospitalizados en dicha unidad bajo los diagnósticos de sepsis y choque séptico, con el objetivo de conocer la frecuencia de administración de betabloqueadores en dicha población y si esto tuvo algún tipo de repercusión clínica.

Hipótesis

Hipótesis alterna: El consumo previo de betabloqueadores modifica el curso clínico de los pacientes que desarrollan sepsis o choque séptico.

Hipótesis nula: el consumo previo de fármacos betabloqueadores no genera cambios en la evolución clínica de pacientes con sepsis y choque séptico hospitalizados en la UTI.

Objetivos

Principal: Determinar la relación del consumo crónico de betabloqueadores en pacientes que desarrollaron sepsis y choque séptico y la mortalidad a 30 días dentro de la UTI con pacientes que no lo consumieron.

Secundarios:

- Determinar la relación entre el consumo de betabloqueadores y desarrollo de disfunción cardíaca aguda durante el internamiento en UTI.
- Determinar la relación entre el uso de betabloqueadores y requerimiento de vasopresor.
- Relacionar los días de estancia en UTI y el uso de betabloqueadores en pacientes con sepsis y choque séptico.
- Determinar la relación entre el uso de betabloqueadores y los días de ventilación mecánica en pacientes con sepsis y choque séptico.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, de casos y controles. Se analizaron enfermos ingresados desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015. Para la identificación de la población a estudiar se extrajeron los pacientes ingresados en la Base de Datos de la UTI (BASUTI) con los diagnósticos de sepsis y choque séptico, eliminando todos aquellos que no cumplieron con los criterios de selección. Se incluyeron en total 104 pacientes de los que a cada uno se le revisó el expediente clínico impreso almacenado en archivo, se extrajo información de los antecedentes de cada uno de los enfermos, siendo meticulosos en identificar aquellos con consumo crónico de betabloqueadores.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, que fueron hospitalizados dentro de la UTI del Hospital Español y se estaban registrados en BASUTI, bajo el diagnóstico de sepsis o choque séptico.
- Pacientes que previo al desarrollo de la enfermedad aguda consumían betabloqueadores por un periodo mayor a 7 días.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes sin diagnóstico de sepsis y/o choque séptico.
- Pacientes con estado de choque mixto.

Criterios de eliminación

- Pacientes que fueron egresado de la UTI antes de la resolución del padecimiento.

Ética del estudio

No se realizaron intervenciones con personal ni pacientes. Los datos obtenidos para el estudio fueron tomados de BASUTI y directamente del expediente clínico almacenado en el archivo del Hospital. Se aseguró la confidencialidad de los mismos y la privacidad del enfermo. Por estos motivos se consideró una investigación sin riesgo.

Análisis estadístico

De acuerdo a las características de las variables cuantitativas se tomaron las medidas de tendencia central media y mediana; para rangos de dispersión se utilizaron desviación estándar y rango intercuartil. De acuerdo a las características de las variables paramétricas y no paramétricas. Para las variables cualitativas se tomaron números y porcentajes.

Para el análisis se utilizó el programa STATA versión 12 (StataCorp LP, Colleague Station, Texas, E.U.A.). Inicialmente se realizó un análisis de las variables cuantitativas a través de “U” de Mann-Witney debido a su distribución anormal. Para las variables cualitativas se utilizó prueba exacta de Fisher.

Finalmente se realizó un análisis de regresión logística con las variables que han demostrado mayor traducción fisiológica para correlacionar con el desarrollo de la variable independiente de desenlace fatal.

Resultados

Debido a la distribución anormal de las variables se decidió utilizar mediana y rango intercuartil (RI) Tabla 1. En la tabla se observa que aquellos pacientes que se encontraban consumiendo de forma crónica betabloqueadores requirieron mayor tiempo de uso de norepinefrina (uso de BB 18 mcg/min con RI 10-22 y control 8mcg/min con RI 4-36 95%). La frecuencia cardiaca máxima reportada en el transcurso de su estancia en UTI para el grupo de estudio fue de 94 lpm (RI 75-110, IC 95%), en el grupo control fue de 69 lpm (RI 50-79, IC 95%), con valor de p 0.33. el valor de lactato sérico fue mayor en el grupo control con un nivel más alto de 8 mmol (RI 4-11, IC 95%). En lo que respecta a las escalas pronosticas, SOFA por subgrupos demuestra puntaje cardiovascular mayor en el grupo de estudio con 4 puntos (RI 3-4, IC 95%) con respecto al control 3 puntos (RI 3-4, IC 95%). En el subgrupo de evaluación respiratoria el grupo de estudio sumó 2 puntos (RI 1-2, IC 95%) y el control 1 punto (RI 0-2, IC 95%). SAPS 3 en el grupo de estudio demostró una mediana de 64 (RI 53-80, IC 95%) y el grupo control 61 (RI 45-74, IC 95%) con una p 0.34. los días en UTI fueron significativamente más en aquellos pacientes con consumo crónico de betabloqueadores (6.5 días vs 3 días, p 0.11).

Características basales y variables de desenlace

Variable	Total (n= 104)	Estudio (n=16)	Control (n=88)	Valor de p
Edad (años)	69 (54-78)	70 (67-77)	69 (50-79)	0.28
Hombres [%]	50[48]	5 [31.3]	45 [51.1]	0.17
FC max (lpm)	96 (80-113)	94 (75-107)	69 (50-79)	0.33
TAS min (mmHg)	90 (80-107)	82 (70-110)	90 (80-107)	0.72
TAM min (mmHg)	61 (54-76)	61 (55-78)	61 (53-75)	0.86
NE max (mcg/min)	8 (3-25)	18 (4-36)	8 (3-22)	0.18
Creatinina (mg/dl)	1.6 (1-2.6)	1.6 (1.1-2.1)	1.6 (1-2.7)	0.68
Lactato (mmoL/L)	3 (1.8-5.8)	3.7 (2.2-5.5)	8 (4-11)	0.82
SOFA total	8 (4-10)	8 (3.5-10)	8 (4-11)	0.82
SOFA subgrupos				
Cardiovascular	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (3-4)	0.05
Respiratorio	1 (0-2)	2 (1-2)	1 (0-2)	0.08
Renal	2 (0-2)	1 (0-2)	2 (0-2)	0.43
Hematológico	0 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-2)	0.04
Hepático	0 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)	0.84
Neurológico	0	0	0	0.16
SAPS 3	62 (45-75)	64 (53-80)	61 (45-74)	0.34
Días en UTI	3.5 (2-7)	6.5 (1.5-8.5)	3 (2-6)	0.11

Tabla 1. Características basales y variables de desenlace de pacientes. Los datos son número total [porcentaje] y mediana (rango intercuartil), según el tipo de variable. SAPS 3= *simplified acute physiology score 3*, SOFA= *sequential organ failure assessment*, UTI= unidad de terapia intensiva, FC max= frecuencia cardíaca máxima al ingreso, TAS max= presión arterial sistólica más baja al ingreso, TAM max= presión arterial media más baja al ingreso, NE max= dosis de norepinefrina mayor.

En el análisis de regresión logística representado en la Tabla 2, donde se utilizó como variable independiente la mortalidad, se identificó que la edad, lactato, SOFA total y SAPS 3 tienen relación directa con el desenlace buscado de la población estudiada. El uso de fármacos betabloqueadores no fue estadísticamente significativo.

Modelo final de regresión logística.

Mortalidad	Coefficiente	Error estándar	Z	Valor de <i>p</i>	IC (95%)
Betabloqueador	0.99	0.87	-0.01	0.99	0.18 - 5.51
Edad	1.05	0.03	1.66	0.09	0.98 - 1.13
Género	0.76	0.53	-0.39	0.69	0.18 - 3.04
Días NE	0.84	0.10	-1.36	0.17	0.66 - 1.07
Lactato	1.32	0.14	2.57	0.01	1.06 - 1.63
Cratinina	1.08	0.19	0.48	0.63	0.77 - 1.53
SAPS 3	1.02	0.03	0.78	0.43	0.96 - 1.08
SOFA	1.30	0.14	2.31	0.21	1.04 - 1.62

Tabla 2. Modelo final de regresión logística, como variable independiente mortalidad. . SAPS 3= *simplified acute physiology score 3*, SOFA= *sequential organ failure assessment*, Días NE= días de norepinefrina.

Discusión

En la última década se ha retomado el estudio del efecto que tienen los fármacos betabloqueadores en diferentes escenarios, no solamente como antihipertensivos o para reducción del consumo de oxígeno miocárdico en el corazón isquémico, tan es así que se desempolvaban los estudios realizados en la década de los 70' y 80' donde se sometían modelos experimentales a desarrollar escenarios de choque séptico y observaban el comportamiento cardiovascular al administrar medicamentos reductores de la actividad catecolaminérgica, identificando reducción en el trabajo miocárdico y menor “desgaste cardiaco” en algunos estudios. Sin embargo conforme ha ido mejorando la calidad de los ensayos clínicos, han podido observarse sesgos que cambian por completo el desenlace de los estudios. En últimas fechas se han publicado diferentes artículos donde se proporcionan diferentes puntos de vista sobre el papel de los betabloqueadores en el paciente séptico, a favor continuando con el efecto que tienen en reducir la actividad de las catecolaminas a nivel de receptores en el músculo cardiaco y liso vascular, efectos inmunomoduladores dentro de la respuesta inflamatoria sistémica, en la actividad del cortisol desde su producción en las suprarrenales hasta su actividad en los receptores vasculares. Por otro lado el cuestionamiento de los efectos fisiológicos de la respuesta hemodinámica, el acoplamiento aórtico-ventricular cuando se somete a estrés al sistema cardiovascular se ve limitado en aquellos enfermos con consumo de betabloqueadores. Lo anterior como los dos puntos de vista más sobresalientes y que han dividido opiniones a favor y en contra de la efectividad y por consecuencia del uso de estos fármacos en el escenario de sepsis.

El objetivo principal de este trabajo fue el identificar si el consumo crónico de fármacos betabloqueantes era un factor protector para desenlace de mortalidad en los pacientes que cursaban con sepsis y choque séptico, y se observó que en los 16 enfermos que los consumían, tanto SAPS 3 como SOFA total y por subgrupos tuvieron puntajes más altos, el tiempo de estancia en UTI y la mortalidad fue mayor, la dosis de norepinefrina y el tiempo de uso fue mayor con respecto al grupo control, la respuesta cardiovascular manifestada por mayor frecuencia cardiaca y presión arterial sistólica y media más bajas fueron identificadas en el grupo de estudio

Conclusiones

De acuerdo con los resultados de este estudio, el consumo crónico de betabloqueadores no mejora el comportamiento miocárdico, vascular, los probables efectos inmunomoduladores y de respuesta inflamatoria en los paciente que desarrollan sepsis y choque séptico. Lo anterior manifestado por mayor tiempo de estancia en Unidad de terapia Intensiva, necesidad incrementada de fármacos vasopresores para mantener estables presiones de perfusión orgánica manifestado por mayor dosis y mayor tiempo de administración, más tiempo de uso de antimicrobianos, puntaje de escalas de severidad y pronóstico de mortalidad más altas y el desenlace fatal presente en semejantes proporciones con los enfermos sin historia de consumo.

Bibliografía

1. Sanfilippo F, Santonocito C, Foex P. Use of beta-blockers in non-cardiac surgery: an open debate. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80:482–94.
2. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med.* 1996;335:1713–20.
3. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1789–94.
4. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1839–47.
5. Novotny NM, Lahm T, Markel TA, et al. beta-Blockers in sepsis: reexamining the evidence. *Shock.* 2009;31:113–9.
6. Stoelting RK, Hillier SC. Alpha and beta-adrenergic receptor antagonists. In: *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p. 321–37.
7. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1683–91.
8. Ginsberg F. beta-blockers: more good news? *Crit Care Med.* 2012;40:2901–2.
9. Hamzaoui O, Teboul JL. The role of beta-blockers in septic patients. *Minerva Anesthesiol.* 2015. in press.
10. Rudiger A. Beta-block the septic heart. *Crit Care Med.* 2010;38:608–S612.
11. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:1701–6.
12. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1025–32.

13. Dinarello CA, Abraham E. Does blocking cytokines in sepsis work? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1156–7.

14. Oberbeck R, van Griensven M, Nickel E, Tschernig T, Wittwer T, Pape HC. Influence of beta-adrenoceptor antagonists on hemorrhage-induced cellular immune suppression. *Shock.* 2002;18:331–5. Coppola et al. *Critical Care* (2015) 19:119
Page 8 of 9.