




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Apports liquidiens et SDRA

Fluid management in ARDS

F. Schortgen

Service de réanimation médicale, centre hospitalier Albert-Chenevier–Henri-Mondor, AP–HP, 51, avenue du Maréchal-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

Reçu le 20 octobre 2009 ; accepté le 3 novembre 2009

Disponible sur Internet le 25 novembre 2009

MOTS CLÉS

SDRA ;
Remplissage
vasculaire ;
Transfusion ;
Colloïdes ;
Cristalloïdes ;
Réanimation

KEYWORDS

ARDS;
Fluid resuscitation;
Transfusion;
Colloids;
Crystalloids;
ICU

Résumé Une gestion adéquate des apports liquidiens doit faire partie intégrante de la prise en charge des patients avec un SDRA. En effet, les volumes administrés et leurs caractéristiques physicochimiques peuvent avoir un impact direct sur la filtration à travers la paroi alvéolocapillaire. Dans un contexte de lésion inflammatoire, le rôle des pressions de remplissage devient prédominant pour la filtration. Le volume des apports liquidiens doit être déterminé quotidiennement en fonction du bénéfice attendu, tout excès inutile doit être proscrit. Aucun type de soluté n'a démontré sa supériorité dans la prévention de l'aggravation de la fonction pulmonaire ; en revanche, les transfusions représentent un facteur majeur d'aggravation. La préservation de la fonction rénale est un élément important afin d'améliorer la gestion de la balance hydrosodée qui est associée à une surmortalité en cas d'excès.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Summary Fluid management can determine the evolution of ALI/ARDS patients. Fluid volume corresponds to the main risk of pulmonary worsening in case of increased pulmonary permeability. Daily fluid balance must be adequately assessed in prevention of excessive fluid overload. The best fluid to be used remains undetermined for the preservation of pulmonary function. Transfusion indication must be clearly assessed avoiding fluid overload and acute lung injury occurrence. Renal function preservation appears essential for the prevention of excessive positive fluid balance promoting poor outcomes.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société de réanimation de langue française.

Introduction

Environ 70 % des patients ventilés pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitent un remplis-

sage vasculaire [1]. Le poumon est l'un des organes les plus exposés aux effets adverses du remplissage. Le risque d'apparition ou d'aggravation d'un œdème pulmonaire est particulièrement important lorsque la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire est augmentée. Limiter la filtration liquidienne à travers cette paroi doit donc être un des objectifs de la prise en charge des patients souffrant d'une lésion pulmonaire aiguë (ALI).

Adresse e-mail : frederique.schortgen@hmn.aphp.fr.

Tableau 1 Interactions entre apports liquidiens et eau pulmonaire extravasculaire.Équation de Starling : $Q_f = K_f[(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma(\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$

Mécanismes impliqués	Apports liquidiens impliqués
<i>Augmentation de la filtration trans-endothéliale pulmonaire</i>	
Élévation de la pression auriculaire gauche	Tous
Baisse de la pression oncotique intracapillaire	Fluides hypo-oncotiques
Augmentation de la pression oncotique extracapillaire	Colloïdes
Augmentation de la perméabilité endothéliale	Transfusions
Augmentation de la surface d'échange	Tous
<i>Baisse de la filtration trans-endothéliale pulmonaire</i>	
Baisse de la pression oncotique interstitielle	Fluides hypo-oncotiques
Augmentation de la pression oncotique intracapillaire	Colloïdes
Baisse de la perméabilité endothéliale	Colloïdes Cristalloïdes hypertoniques
<i>Diminution de la clairance des fluides</i>	
Élévation de la pression veineuse centrale	Tous
Accumulation de macromolécules dans l'espace alvéolaire	Colloïdes

Q_f : débit net de filtration à travers la paroi capillaire ; K_f : conductance hydraulique membranaire (intègre la surface d'échange) ; $(P_{mv} - P_{pmv})$: différence de pression hydrostatique entre l'espace microvasculaire (intracapillaire) et l'espace périmicrovasculaire (interstitiel) ; σ : coefficient de réflexion aux molécules ; $(\pi_{mv} - \pi_{pmv})$: différence de pression colloïdo-osmotique entre l'espace microvasculaire et l'espace périmicrovasculaire.

La loi de Starling indique que la situation dans laquelle la filtration liquidienne est la plus faible est l'association de pressions intracapillaire hydrostatique basse et oncotique élevée (Tableau 1) [2]. Les apports liquidiens au cours du SDRA peuvent interférer avec les trois facteurs de l'équation de Starling déterminant la filtration : pression hydrostatique, pression oncotique et perméabilité endothéliale. Une stratégie de remplissage restrictive visant à limiter l'élévation des pressions hydrostatiques pulmonaires et l'utilisation d'un soluté de remplissage à fort pouvoir oncotique pourraient donc être bénéfiques pour l'évolution de la fonction respiratoire. Certains solutés de remplissage ont un effet favorable sur l'activation endothéliale qui pourrait diminuer le syndrome d'hyperperméabilité capillaire et limiter la filtration pulmonaire. Enfin, les transfusions de produits sanguins sont un facteur d'aggravation reconnu de la fonction pulmonaire.

Risques et bénéfices d'une stratégie de restriction des apports liquidiens

Les travaux expérimentaux de Staub ont permis de mettre en évidence le rôle prédominant de la pression hydrostatique intracapillaire dans l'accumulation de l'eau pulmonaire extravasculaire en présence d'un trouble de la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire [3]. En effet, si les macromolécules filtrent librement à travers la paroi endothéliale, leur pouvoir oncotique intracapillaire est fortement réduit et ne permet plus de limiter la filtration qui devient exclusivement dépendante du gradient de pression hydrostatique. Dès la description du SDRA par Ashbaugh et al. en 1967, le rôle d'un « excès » de remplissage était évoqué dans les facteurs favorisant l'apparition de cette hypoxémie réfractaire [4]. Chez des patients souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë, des études anciennes

et non contrôlées avaient permis de montrer qu'un bilan hydrique positif et des pressions de remplissage élevées étaient associés à un mauvais pronostic malgré l'ajustement sur la gravité des patients [5,6]. Plus récemment, l'étude de cohorte SOAP retrouve qu'un bilan hydrique positif chez les patients ventilés pour un SDRA est un facteur indépendamment associé à une surmortalité [7].

En 1992, Mitchell et al. sont les premiers à publier une étude prospective randomisée comparant une stratégie de remplissage restrictive basée sur la mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire à une stratégie libérale chez des patients avec insuffisance respiratoire aiguë d'étiologies diverses [8]. Les patients chez qui le remplissage était limité et qui recevaient un traitement diurétique dès l'obtention d'une stabilité hémodynamique sans vasopresseur avaient une durée de ventilation et de séjour en réanimation inférieures à celles du groupe témoin. Cette stratégie de restriction liquidienne était cependant associée à une augmentation significative de la créatininémie.

L'étude FACTT menée par l'ARDS Network a repris ce concept de restriction du remplissage [9]. Contrairement à l'étude de Mitchell et al., les mille patients inclus dans l'étude FACTT présentaient un ALI ou un SDRA. Une double randomisation était effectuée. Les patients étaient monitorés par une mesure de la PVC ou de la PAPO, et ils étaient réanimés avec une stratégie libérale de remplissage ou une stratégie restrictive (PVC < 4 ou PAPO < 8 mmHg). Au cours des sept premiers jours de l'étude, le bilan hydrique était quasi nul chez les patients inclus dans le groupe « stratégie restrictive » alors qu'il était de plus de 7l dans le groupe « stratégie libérale ». La mortalité qui était le critère principal de jugement n'était pas différente entre les deux bras. Cependant, l'évolution des paramètres d'oxygénation était plus favorable et le nombre de jours vivant sans ventilation artificielle était significativement plus important chez les patients ayant bénéficié d'un remplissage restreint.

Concernant l'évolution de la fonction rénale, la nécessité de recourir à une épuration extrarénale n'était pas plus élevée dans le groupe ayant reçu le moins de remplissage. Concernant la modalité de la surveillance du remplissage, il n'y avait pas de différence entre mesure de la PVC et de la PAPO.

La réduction de la dépendance à la ventilation mécanique invasive est un point bénéfique qui incite à utiliser une stratégie de remplissage restrictive pour la pratique clinique quotidienne. Cependant, une telle restriction doit être appliquée avec prudence en tenant compte du type des patients inclus dans l'étude FACTT et des modalités d'application du protocole. À l'inclusion, les patients avaient des paramètres hémodynamiques satisfaisants puisqu'ils avaient été préalablement réanimés agressivement avec un bilan hydrique positif de plus de 2 l. La stratégie de remplissage restrictive testée dans l'étude FACTT était donc appliquée à une phase « tardive » de la réanimation d'environ 48 heures. Les patients inclus dans un essai randomisé sont le plus souvent sélectionnés par des critères d'exclusion stricts aboutissant à une population étudiée plutôt jeune et avec peu de comorbidités [10]. Les patients inclus dans le bras recevant le moins de remplissage avaient un taux d'urée significativement plus élevé mais ne nécessitaient pas plus fréquemment le recours à une épuration extrarénale, ce qui indique une bonne tolérance de l'insuffisance rénale pré-rénale induite par la restriction liquidienne. Cette bonne tolérance suggère que ces patients étaient à faible risque de développer une nécrose tubulaire aiguë. L'indication des diurétiques dans le groupe restriction était déterminée par un algorithme décisionnel sophistiqué, probablement non applicable en pratique clinique, incluant une évaluation attentive de l'état hémodynamique des patients. L'objectif à atteindre était un état circulatoire normal avec des pressions de remplissage basses.

Dans une étude de cohorte incluant des patients septiques avec un ALI, Murphy et al. ont essayé d'évaluer le rôle respectif du remplissage à la phase initiale et tardive de la réanimation. La mortalité la plus faible était retrouvée chez les patients ayant reçu le plus de remplissage à la phase initiale et le moins d'apports liquidiens à la phase tardive [11]. Les patients insuffisamment remplis avaient une mortalité supérieure, ce qui illustre bien le risque d'une restriction des apports liquidiens à la phase initiale de la réanimation d'un état septique, même en présence d'une défaillance respiratoire sévère.

La transposition des résultats de l'étude FACTT est probablement difficile pour la pratique quotidienne. Cependant, dès la 48^e heure de réanimation d'un patient ventilé pour un SDRA, la question de la possibilité d'une limitation des apports liquidiens doit se poser. La restriction des apports liquidiens doit inclure :

- une stratégie de remplissage vasculaire basée sur une évaluation de la réponse au remplissage et de son bénéfice attendu ;
- une limitation de tous les apports inutiles : perfusions de base, dilution des médicaments, etc. ;
- l'utilisation de diurétiques dès l'obtention d'un état hémodynamique stable sans catécholamine.

La technique de thermodilution pour la mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire et l'évaluation de la perméabilité alvéolocapillaire est un outil séduisant pour la gestion du remplissage vasculaire qui pourrait aider à limiter le risque d'aggravation de la fonction respiratoire [12]. La présence d'une hétérogénéité de perfusion, fréquente en cas de SDRA d'origine pulmonaire, limite la fiabilité de cette technique [13,14]. L'échange thermique vers l'œdème ne peut se faire que si les zones pulmonaires où l'œdème s'est accumulé sont perfusées. Un remplissage vasculaire, la perfusion de drogues inotropes ou l'administration d'un vasodilatateur artériel pulmonaire peuvent s'accompagner d'une augmentation du chiffre de l'eau pulmonaire extravasculaire uniquement du fait de la revascularisation des zones œdématisées et préalablement non perfusées. L'utilité de la mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire pour la réanimation des patients avec un SDRA reste donc débattue.

Colloïdes ou cristalloïdes : risques et bénéfices

L'utilisation des colloïdes est fréquente, particulièrement en Europe. Cependant, aucun argument dans la littérature ne permet de justifier que plus de 80 % des réanimateurs choisissent un colloïde en première intention pour traiter un état de choc [15]. Le volume des colloïdes nécessaire serait moindre avec un maintien possible de la pression oncotique par les colloïdes hyperoncotiques. Les études randomisées récentes montrent que le volume de cristalloïdes administré est environ 1,4 fois plus élevé que celui des colloïdes [16,17]. L'albumine concentrée à 25 % ainsi que les hydroxyéthylamidons peuvent aussi limiter l'inflammation pulmonaire avec un bénéfice potentiel supplémentaire pour limiter la filtration trans-endothéliale. Les deux études de Martin et al. comparant l'association albumine-furosémide à un placebo puis au furosémide seul montrent une amélioration plus rapide du rapport PaO₂/FiO₂ avec la perfusion d'albumine à 20 % [18,19]. Cet effet bénéfique est associé à un bilan hydrique significativement plus négatif dans le groupe albumine, mais les propriétés antioxydantes de l'albumine hyperoncotique peuvent également expliquer ce résultat favorable. Cependant, les patients recevant le furosémide seul ont été aggravés par ce traitement qui était administré systématiquement, sans évaluation hémodynamique préalable, entraînant une baisse du débit cardiaque et des hypotensions dont on connaît l'impact potentiel sur la baisse de l'oxygénation. Ces résultats nécessiteraient donc d'être confirmés par une étude plus large.

La moitié des réanimateurs interrogés sur les critères de choix d'un soluté de remplissage indique que l'utilisation d'un colloïde permet de réduire le risque d'œdème pulmonaire [15]. Cependant, les résultats des études cliniques restent décevants [20]. Des essais très anciens montrent une évolution de la fonction pulmonaire plus favorable avec l'utilisation des colloïdes hyperoncotiques (albumine et hydroxyéthylamidons) [21–23] ; ce résultat a été retrouvé plus récemment dans un essai randomisé réalisé chez des patients de chirurgie vasculaire [24].

Plusieurs études physiologiques au cours du sepsis ou de la chirurgie cardiaque ne retrouvent pas de différence sur l'évolution des paramètres respiratoires et de l'eau pulmonaire extravasculaire en fonction du type de soluté utilisé

pour l'expansion volémique [25,26]. Une dégradation de la compliance pulmonaire a même été retrouvée en postopératoire de chirurgie cardiovasculaire avec l'utilisation des colloïdes par rapport aux cristalloïdes [27].

L'étude SAFE comparant l'albumine à 4% à un cristalloïde chez 7000 patients admis en réanimation, ne montrait pas de différence sur l'évolution de la défaillance respiratoire et sur la durée de ventilation entre les deux groupes [17]. Les patients présentant un SDRA à l'inclusion avaient la même survie quel que soit le soluté utilisé. Dans une étude a posteriori, les auteurs ont évalué si l'albumine pouvait avoir un bénéfice chez les patients hypoprotidémiques [28]. Ces patients sont en effet considérés comme plus à risque de développer un SDRA [29]. Les patients ayant une albuminémie inférieure à 25 g/l à l'inclusion avaient une mortalité et une durée de ventilation qui restaient identiques avec l'utilisation de l'albumine ou du cristalloïde. Ces résultats n'excluent pas un effet bénéfique d'un colloïde hyperoncotique. L'étude VISEP, large essai randomisé multicentrique incluant des patients avec un sepsis sévère, a comparé un remplissage vasculaire à base de Ringer lactate ou à base d'hydroxyéthylamidon hyperoncotique [16]. Le nombre de jours vivant sans ventilation artificielle était finalement plus élevé dans le groupe Ringer lactate, suggérant une évolution pulmonaire plus favorable.

Dans une étude de cohorte prospective incluant un millier de patients admis pour un état de choc nécessitant un remplissage, après analyse multivariée, l'utilisation d'un colloïde hyperoncotique ne permettait pas de réduire l'apparition d'un SDRA au cours de la réanimation [30]. En revanche, le facteur le plus prédictif était le volume de remplissage utilisé qu'il s'agisse des colloïdes ou des cristalloïdes. Le choix d'un colloïde afin de réduire le volume de remplissage administré reste cependant difficile à justifier. Du fait de leur fort pouvoir d'expansion du volume plasmatique intrathoracique, le risque d'aggravation de la fonction pulmonaire pourrait apparaître pour un plus faible volume [27]. De plus, l'aggravation de la fonction rénale liée à l'utilisation des colloïdes hyperoncotiques est un facteur majeur de surcharge hydrosodée et donc de prolongation de la durée de ventilation [16,31,32]. Il faut également rappeler que l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë au cours du SDRA augmente de deux à trois fois le risque de mortalité [33].

Le remplissage vasculaire peut également avoir un impact sur la clairance pulmonaire des fluides (Tableau 1). Le principal mécanisme de protection contre l'accumulation d'eau extravasculaire pulmonaire est l'augmentation du débit lymphatique [2]. Le drainage lymphatique s'effectue par différence de pression entre l'interstitium pulmonaire et la pression veineuse centrale, site d'abouchement du canal thoracique. Une PVC élevée diminue donc le débit lymphatique et est un frein à l'évacuation des fluides [34]. Des travaux expérimentaux démontrent aussi clairement que la clairance pulmonaire des macromolécules accumulée dans la lumière alvéolaire est beaucoup plus lente que celle de l'eau [35].

La place des solutés salés hypertoniques reste à définir en dehors de la prise en charge des patients polytraumatisés. Plusieurs arguments suggèrent que leur utilisation pourrait être bénéfique dans le cadre de la réanimation du SDRA. Les cristalloïdes hypertoniques ont des propriétés anti-

inflammatoires reconnues, particulièrement sur l'activation des polynucléaires neutrophiles [36,37]. Ils sont cependant souvent associés aux colloïdes hyperoncotiques, ce qui rend difficile l'individualisation de leur rôle propre. Plusieurs études expérimentales ont retrouvé une diminution des marqueurs et des lésions inflammatoires pulmonaires associées à l'utilisation de solutés hypertoniques [38,39]. Cependant, ces résultats sont inconstants [40]. Par ailleurs, les cristalloïdes hypertoniques pourraient permettre une réduction des volumes administrés.

Rôles des produits sanguins sur la fonction pulmonaire

Un nombre important d'études retrouve un impact négatif des transfusions sur la fonction pulmonaire [41]. Les produits sanguins peuvent, d'une part, augmenter le volume sanguin intrathoracique et, d'autre part, être responsable de lésions pulmonaires inflammatoires avec augmentation de la perméabilité endothéliale : *transfusion-related acute lung injury* (TRALI). Le rôle des transfusions de culots globulaires a bien été mis en évidence par l'étude d'Hebert et al. comparant deux stratégies de transfusion basée sur le seuil d'hémoglobine à maintenir. Les patients recevant le moins de transfusion (hémoglobine maintenue entre 7 et 9 g/dl) avaient moins de complications pulmonaires et une meilleure survie [42]. L'apparition d'un TRALI a été décrite avec tous les produits dérivés du sang contenant du plasma et le risque est supérieur avec les transfusions de plasma et de plaquettes [43]. Cette constatation corrobore l'hypothèse du rôle majeur des anticorps antigranulocytes contenus dans le plasma du donneur dans la physiopathologie du TRALI. Ces anticorps activent les polynucléaires accumulés dans le capillaire pulmonaire qui sont alors responsables de lésions de la barrière alvéolocapillaire. Des facteurs prédisposant à une préactivation des polynucléaires au niveau pulmonaire sont fréquemment retrouvés dans les cas de TRALI [41]. Les plus classiques étant les états septiques graves, les pneumonies, la chirurgie cardiaque et les transfusions massives préalables. Les patients souffrant d'ALI/ARDS ont donc un facteur prédisposant au TRALI mais son incidence est probablement impossible à évaluer dans cette population du fait des critères diagnostiques aspécifiques. De plus, une aggravation de la fonction respiratoire post-transfusion est fréquemment considérée comme étant liée à de la surcharge vasculaire pulmonaire.

Conclusion

La gestion des apports liquidiens a un impact sur l'évolution des patients avec, ou à risque de développer, un œdème pulmonaire lésionnel. Une stratégie de restriction des apports peut être bénéfique en pratique clinique, mais son utilisation doit être prudente et raisonnée. Après stabilisation hémodynamique, l'obtention d'un bilan hydrique nul pourrait être un objectif simple pour la pratique clinique. Une telle stratégie ne concerne pas la phase aiguë de la réanimation et doit s'intégrer dans une prise en charge globale du SDRA. L'utilisation préférentielle des colloïdes hyperoncotiques (dextrans, albumine, hydroxyéthylamidons) afin de maintenir une pression oncotique intracapillaire

pulmonaire élevée et réduire les volumes administrés est illusoire et n'a pas démontré son efficacité alors que des études récentes retrouvent des effets secondaires rénaux et un moins bon pronostic des patients réanimés avec ces solutés. L'indication des transfusions doit faire l'objet d'une évaluation claire de leur bénéfice étant donné le risque important de détérioration de la fonction pulmonaire.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646–55.
- [2] Schortgen F. Fonction pulmonaire et solutés de remplissage vasculaire. *Reanimation* 2001;10:35.
- [3] Staub NC. Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest* 1978;74:559–64.
- [4] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319–23.
- [5] Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 1990;97:1176–80.
- [6] Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991;100:1068–75.
- [7] Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128:3098–108.
- [8] Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:990–8.
- [9] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, de Boisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564–75.
- [10] Dreyfuss D. Is it better to consent to an RCT or to care? Muetadeltaepsilononnu alphasgammaalphanu ("nothing in excess"). *Intensive Care Med* 2005;31:345–55.
- [11] Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009;24:24.
- [12] Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermomodulation allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 2007;33:448–53.
- [13] Roch A, Michelet P, Lambert D, Delliaux S, Saby C, Perrin G, et al. Accuracy of the double indicator method for measurement of extravascular lung water depends on the type of acute lung injury. *Crit Care Med* 2004;32:811–7.
- [14] Easley RB, Mulreany DG, Lancaster CT, Custer JW, Frenandez-Bustamante, Colantuoni E, et al. Redistribution of pulmonary blood flow impacts thermomodulation-based extravascular lung water measurements in a model of acute lung injury. *Anesthesiology* 2009;5:5.
- [15] Schortgen F, Deye N, Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004;30:2222–9.
- [16] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39.
- [17] The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247–56.
- [18] Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002;30:2175–82.
- [19] Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1681–7.
- [20] Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200–10.
- [21] Rackow EC, Falk JL, Fein IA, Siegel JS, Packman MI, Haupt MT, et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983;11:839–50.
- [22] Skillman JJ, Restall DS, Salzman EW. Randomized trial of albumin vs. electrolyte solutions during abdominal aortic operations. *Surgery* 1975;78:291–303.
- [23] Mahmood A, Gosling P, Vohra R. Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 2007;94:427–43.
- [24] Rittoo D, Gosling P, Burnley S, Bonnici C, Millns P, Simms MH, et al. Randomized study comparing the effects of hydroxyethyl starch solution with Gelofusine on pulmonary function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Anaesth* 2004;92:61–6.
- [25] Molnar Z, Mikor A, Leiner T, Szakmany T. Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:1356–60.
- [26] van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009;24:24.
- [27] Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG, Rijnsburger ER, Veerman DP, Wisselink W, et al. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *Br J Anaesth* 2006;96:21–30.
- [28] Nascimento Jr P, de Paiva Filho O, Raquel de Carvalho L, Cerqueira Braz JR. Early hemodynamic and renal effects of hemorrhagic shock resuscitation with lactated Ringer's solution, Hydroxyethyl starch, and hypertonic saline with or without 6% Dextran-70. *J Surg Res* 2006;29:29.
- [29] Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, Wheeler AP, Christman BW, Dupont WD, et al. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. Ibuprofen in sepsis study group. *Crit Care Med* 2000;28:3137–45.
- [30] Schortgen F, Bastugi-garin S, Deye N, Brochard L. Impact of fluid strategy on the incidence of secondary ARDS in patients with shock. *Intensive Care Med* 2005;31(Suppl. 1) [abstract].
- [31] Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008;34:2157–68.
- [32] Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911–6.
- [33] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and

- predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3046–52.
- [34] Hedenstierna G, Lattuada M. Lymphatics and lymph in acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:31–6.
- [35] Matthay MA, Berthiaume Y, Staub NC. Long-term clearance of liquid and protein from the lungs of unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1985;59:928–34.
- [36] Junger WG, Hoyt DB, Davis RE, Herdon-Remelius C, Namiki S, Junger H, et al. Hypertonicity regulates the function of human neutrophils by modulating chemoattractant receptor signaling and activating mitogen-activated protein kinase p38. *J Clin Invest* 1998;101:2768–79.
- [37] Rhee P, Wang D, Ruff P, Austin B, Wolcott K, Burris D, et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med* 2000;28:74–8.
- [38] Angle N, Hoyt DB, Coimbra R, Liu F, Herdon-Remelius C, Loomis W, et al. Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock* 1998;9:164–70.
- [39] Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, Angle N, Wolf P, Loomis W, et al. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1997;42:602–6 [discussion 606–7].
- [40] Roch A, Blayac D, Ramiara P, Chetaille B, Marin V, Michelet P, et al. Comparison of lung injury after normal or small volume optimized resuscitation in a model of hemorrhagic shock. *Intensive Care Med* 2007;31:31.
- [41] Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005;33:721–6.
- [42] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409–17.
- [43] Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007;131:1308–14.