

Uso de dobutamina y mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Militar

Mayor M.C. Arturo Javier **Cervantes-Ramos**,* Mayor M.C. José Antonio **Arzate-Villafañá****

Hospital Central Militar. Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

RESUMEN

Introducción. La dobutamina, desde el punto de vista teórico, es una buena opción en el manejo de la distribución de flujo a nivel capilar, sin embargo, a la par de las bondades que esto implica aún queda una razonable duda por la falta de información al respecto sobre el verdadero impacto de su uso en los pacientes con sepsis grave y choque séptico en etapa intermedia, la cual es posterior a las seis primeras horas (etapa temprana). Por lo tanto, concluimos que este estudio reúne los cuatro requisitos: novedoso, relevante, interesante y factible.

Objetivo. Determinar y comparar la mortalidad de los pacientes manejados con dobutamina en estadios intermedios de la sepsis grave y choque séptico.

Material y métodos. Se revisaron 635 expedientes de pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva con los diagnósticos de sepsis grave y choque séptico de los cuales por criterios de ingreso e inclusión sólo reunieron los requisitos 88 pacientes dividiéndose en grupos de uso de dobutamina y sin uso de ella, agrupándolos en subgrupos de acuerdo con el sitio de infección, dosis usada, días de uso y desenlace (vivos o muertos).

Resultados. Se observó que en los pacientes con sepsis grave y choque séptico que se encontraban después de la etapa de reanimación temprana en los cuales se utilizó dobutamina no había diferencia estadísticamente significativa comparado con los grupos de pacientes que no requirieron dobutamina en cuanto a mejora en la supervivencia (la mortalidad del grupo de uso de dobutamina fue de 73% y sin el uso de la dobutamina fue de 57%, sin embargo, no pudo demostrarse una diferencia significativa $p = 0.107$); sin embargo, se pudo evidenciar que existe una tendencia a probable aumento en la mortalidad en los pacientes tratados con dobutamina en sepsis grave y choque séptico de origen abdominal cuando eran tratados con dobutamina después de la etapa de reanimación temprana (mortalidad de 48%, en tanto que la mortalidad con el uso de la dobutamina presentaba una mortalidad de 73% que aun a pesar

Dobutamine and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in the Intensive Care Unit of the Central Military Hospital

SUMMARY

Introduction. Dobutamine from the theoretical point of view is a good option in the management of the distribution of capillary flow at the same time, however, to the benefits that this implies there is still a reasonable doubt by the lack of information about the true impact of its use in patients with severe sepsis and septic shock in the intermediate stage, which is after the first 6 hours (early stage). We therefore conclude that this study meets the four criteria: innovate, relevant, interesting and feasible.

Objective. Determine and compare the mortality of patients managed with dobutamine in intermediate stages of severe sepsis and septic shock.

Material and methods. We reviewed records of 635 patients admitted to the ICU with a diagnosis of severe sepsis and septic shock which by income and inclusion criteria were eligible only 88 patients were divided into groups and without dobutamine use of it, grouped into subgroups according to site of infection, dose used, and outcome (alive or dead).

Results. We observed that in patients with severe sepsis and septic shock who were after the early resuscitation phase in which we used dobutamine had no statistically significant difference compared with the groups of patients did not require dobutamine in terms of improved survival (mortality using dobutamine group was 73% without the use of dobutamine was 57% however, could not demonstrate a significant difference $p = 0.107$), however it was evident that there is a trend likely to increase in mortality in patients treated with dobutamine in severe sepsis and septic shock of abdominal origin when treated with dobutamine after the early resuscitation phase (48% mortality, whereas mortality using dobutamine had a mortality of 73% even though statistical significan-

* Residente de Especialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico del Hospital Central Militar.

Correspondencia

Dr. Arturo Javier Cervantes-Ramos

Escuela Militar de Graduados de Sanidad Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Cerrada de Palomas S/S Esq. Periférico, Col. Lomas de San Isidro, C.P. 11200, México, D.F. Correo electrónico: ajcervantesmd@gmail.com

Recibido: Agosto 9, 2011.

Aceptado: Diciembre 5, 2011.

de que no se demostró significancia estadística se demostró una clara tendencia incrementando el riesgo de muerte en los pacientes que utilizaron dobutamina $p = 0.08$).

Palabras clave: Reanimación temprana, sepsis grave, choque séptico, dobutamina.

ce was not shown a clear trend is shown to increase the risk of death in patients using dobutamine $p = 0.08$).

Key words: Early resuscitation, severe sepsis, septic shock, dobutamine.

Introducción

La evolución y el entendimiento de la fisiopatología y los avances farmacológicos permiten un enfoque dinámico en el tratamiento de los pacientes con sepsis, por lo que las revisiones de esta patología requieren actualización permanente.

Lo primero que se puede observar es que la sepsis es un padecimiento común con incidencia anual estimada desde 300 casos por cada 100,000 habitantes.

Sepsis

La definición de sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) secundario a un proceso infeccioso pone de relieve su importancia, ya que al ser una posible complicación de cualquier infección, la sepsis es común.¹

Lo primero que hay que apuntar es que la sepsis es una enfermedad común con una incidencia anual estimada de 51 a 690 casos/100,000 habitantes.²⁻⁴

Son pocos los datos que existen sobre la incidencia de sepsis en América Latina, únicamente se han publicado estudios que informan de la tasa de ocurrencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) como el estudio Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES) donde reportan una tasa de mortalidad de pacientes con SRIS, sepsis, sepsis grave y choque séptico de 24.3, 34.7, 47.3 y 52.2%, respectivamente.⁵

Conceptos de sepsis

En 1992 Bone y col. lograron estandarizar los conceptos relacionados con la sepsis.⁶

Infección: Es el fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria ante la presencia de microorganismos o la invasión de un tejido normalmente estéril por esos organismos.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Es la respuesta inflamatoria a una variedad de agresiones clínicas graves manifestada por dos o más de las siguientes condiciones:

- Temperatura > 38 o < 36 grados centígrados.
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o presión parcial arterial de oxígeno < 32 milímetros de mercurio.
- Recuento de leucocitos $> 12,000$ o $< 4,000$ por milímetro cúbico o formas inmaduras > 10 por ciento.

Sepsis: Es el síndrome causado por respuesta inflamatoria sistémica secundario a una infección.

Sepsis severa: Se define como sepsis asociada a disfunción orgánica. Las disfunciones orgánicas incluyen:

- Hipotensión.
- Disfunción renal.
- Falla respiratoria.
- Alteración del estado mental.

Choque séptico: Sepsis con hipotensión o hipoperfusión a pesar de una adecuada reanimación con líquidos.

Hipotensión inducida por sepsis: Decremento en la presión sistólica a < 90 milímetros de mercurio, presión arterial media < 60 milímetros de mercurio, o una reducción de más de 40 milímetros de mercurio de la basal.⁷

Por lo tanto, la sepsis es diagnosticada tanto con hallazgos de la historia clínica, así como a la exploración física y corroborada con datos de laboratorio tales como conteo de leucocitos circulantes, examen de líquidos corporales y cultivos.

Detectar este síndrome en pacientes hospitalizados es particularmente importante, ya que está asociada con aumento en los días de estancia nosocomial y las tasas de mortalidad. Asimismo, se han reportado en una revisión reciente acerca de los aspectos económicos de la sepsis en países diferentes que los costos variaron desde 8,100 dólares en Canadá hasta los 33,000 dólares en Estados Unidos, lo cual significa que anualmente se gastan alrededor de 14,500 millones de dólares en las UCI estadounidenses en el manejo de pacientes sépticos.⁸

Dentro de la respuesta fisiopatológica producida por la sepsis grave y el choque séptico la ventilación minuto siempre está incrementada por la taquipnea que está presente en 80% de los pacientes que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva. La hipoxia es común en pacientes sépticos, más de 90% de los pacientes que la desarrollan requieren oxígeno suplementario.

La taquicardia es el signo cardinal de la sepsis a menos que el paciente tenga una enfermedad intrínseca y esté tomando betabloqueadores, ésta es universal. Los niveles de lactato son sugeridos como un marcador de hipoperfusión global e hipoxia tisular en sepsis.

La relativa hipovolemia daña el endotelio, se incrementan las demandas metabólicas y se deterioran los mecanismos vasorreguladores.

Consecuentemente aumenta la demanda de oxígeno suministrado, y sigue la producción anaeróbica de lactato.⁹

Cuadro 1. Distribución de pacientes por grupo de tratamiento y datos generales.

Grupo	Tamaño N=	Edad promedio	Sexo		Abdominal	Pulmonar	Origen				
			F	M			Urinario	T. blando	Neurológico	Mediastinal	
Dobutamina											
Muertos	26	65.23	17	9	14	9	3	-	-	-	-
Dobutamina											
Vivos	10	48.9	5	5	5	3	1	1	-	-	-
S/ Dobutamina											
Muertos	29	66.93	14	15	11	14	1	2	1	-	-
S/Dobutamina											
Vivos	23	52.13	13	10	13	4	3	1	-	-	1
Total/promedio	88	60.35	49	39	43	30	8	4	1	1	1

Se muestran los datos de edad sexo y origen de los diferentes grupos de estudio. Fuente: Directa.

La presencia de disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis eleva la mortalidad a 70 u 80%, comparada con 20% de mortalidad en pacientes con sepsis sin disfunción cardiovascular.¹⁰

Está demostrada la disfunción miocárdica en pacientes sépticos adecuadamente tratados con volumen. Se encontró una disminución de la fracción de expulsión y un incremento de la presión al final de la diástole con cineangiografía con radionucleótidos.¹¹

De acuerdo con esta teoría, incluso antes de que los pacientes desarrollen franca hipotensión, la perfusión tisular está deteriorada por la disfunción miocárdica, evidenciada por dilatación biventricular y fracción de eyección reducida presente en pacientes con sepsis grave y choque séptico, la cual existe a pesar de la resucitación con líquidos, el estado hiperdinámico persiste hasta que el paciente se recupere o muera. La función cardiaca usualmente se recupera dentro de siete a diez días en los pacientes que sobreviven.¹²

Las tasas de mortalidad se incrementan en pacientes con criterios para pacientes severamente enfermos: 36 por ciento para pacientes con sepsis, 52 por ciento para sepsis severa y 82 por ciento en pacientes con choque séptico.¹³

La sepsis grave y el choque séptico constituyen un verdadero problema de salud por las consecuencias económicas que conlleva su manejo,⁸ tanto como su incidencia y prevalencia (aumenta los días de estancia intrahospitalaria y las tasas de mortalidad).¹⁴

La dobutamina desde el punto de vista teórico es una buena opción en el manejo de la distribución de flujo a nivel capilar, sin embargo, a la par de las bondades que esto implica aún queda una razonable duda por la falta de información al respecto sobre el verdadero impacto de su uso en los pacientes con sepsis grave y choque séptico en etapa intermedia, la cual es posterior a las seis primeras horas (etapa temprana). Por lo tanto, concluimos que este estudio reúne los cuatro requisitos: novedoso, relevante, interesante y factible.

Material y métodos

Selección de pacientes

Para realizar este trabajo se revisaron el universo de pacientes que cumplían los criterios de sepsis grave y choque

séptico ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Militar durante un año, habiéndose determinado como tamaño de la muestra de 39 pacientes a 0.05 de significancia con poder de 80, se procedió a revisar expedientes clínicos con sus respectivas hojas de enfermería identificando y capturando a los pacientes que tenían datos indirectos de bajo gasto cardíaco susceptibles de ser tratados con dobutamina durante los estadios intermedios de sepsis grave o choque séptico, se estratificaron los grupos de acuerdo con la dosis promedio empleada, sexo, edad y sitio de origen del proceso séptico, así como desenlace (vivos o muertos).

Resultados

Se revisaron 635 pacientes de los cuales únicamente 91 cumplieron los criterios de selección y de salida, mismos que fueron inicialmente incluidos en el presente estudio excluyendo a dos pacientes por estar en proceso de muerte y uno más por no estar el expediente clínico, quedando un total de 88 pacientes con criterios de ingreso a este estudio.

El grupo de 88 pacientes fueron divididos en cuatro subgrupos de acuerdo con los resultados y al tratamiento, es decir, a los pacientes tratados con dobutamina que fallecieron y que permanecieron vivos y aquéllos no tratados y que de igual manera fallecieron o permanecieron vivos (*Cuadro 1 y Figura 1*).

En relación con la distribución en los cuatro grupos anteriores se encontró que el grupo con mayor número de pacientes fue el grupo sin dobutamina y que el resultado final fue la muerte de los pacientes (n = 29), seguido por el grupo tratado con dobutamina y que murieron (n = 26). La edad promedio del grupo de 88 pacientes fue de 60.35 años. En cuanto al grupo de tratamiento el que presentó el promedio de edad mayor fue el grupo sin dobutamina y que fallecieron (66.93 años). Seguidos por el grupo que falleció y que se les administró dobutamina (65.23 años) (*Figura 2*).

En cuanto al sexo se encontró que el predominante en general fueron mujeres con 49 pacientes y 39 hombres y el predominio se mantuvo en los cuatro grupos de estudio. Finalmente, en cuanto al origen, el que predominó fue el de tipo abdominal con 43 pacientes (*Cuadro 1*).

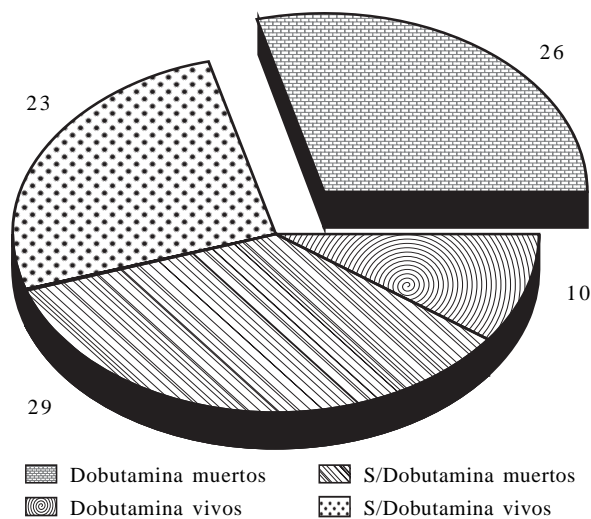


Figura 1. La distribución por edad de ambos grupos fue similar. Fuente: Cuadro 1.

La mortalidad en el grupo de uso de dobutamina fue de 73% y sin el uso de dobutamina de 57% sin diferencia estadísticamente significativa $p = 0.107$. (Cuadro 2).

En el cuadro 3 se muestran los resultados de acuerdo con la estadificación de los grupos conforme al sitio de origen, asimismo, se muestran los resultados de porcentaje en cada grupo, así como el porcentaje de desenlace y el total en cada caso.

Se puede observar que los pacientes con foco séptico de origen abdominal fueron más y que a pesar de la disparidad del tamaño de los pacientes aumenta la mortalidad en relación con el uso de dobutamina en estos pacientes.

Se realizó la correlación entre dosis usada en pacientes que vivieron con uso de dobutamina y que murieron aun con el uso de dobutamina. Encontrando que los pacientes que vivieron tuvieron una dosis mayor (3.62 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) comparado con el grupo de pacientes muertos que se les administró dobutamina (3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (Figura 3).

Finalmente se realizó la relación de los intervalos de días de uso promedio de dobutamina entre los grupos que fueron tratados con este fármaco (Figura 4).

Discusión

De un universo estudiado consistente en 635 ingresos en un año a la Unidad de Terapia Intensiva de Adultos del Hospital Central Militar, solamente se incluyeron en este estudio a pacientes que ingresaron con los diagnósticos de sepsis grave y choque séptico sin importar el origen, pero fuera de la etapa de reanimación temprana, dando un total de 91 pacientes de los cuales fueron eliminados dos por encontrarse en proceso de muerte y uno más por no encontrarse el expediente dando un total de 88 pacientes con criterios de ingreso al estudio, dividiéndose a los pacientes de acuerdo con si recibieron o no dobutamina y si vivieron o murieron, asimismo, se buscó la relación existente entre días de uso, dosis promedio y sitio de origen de la sepsis.

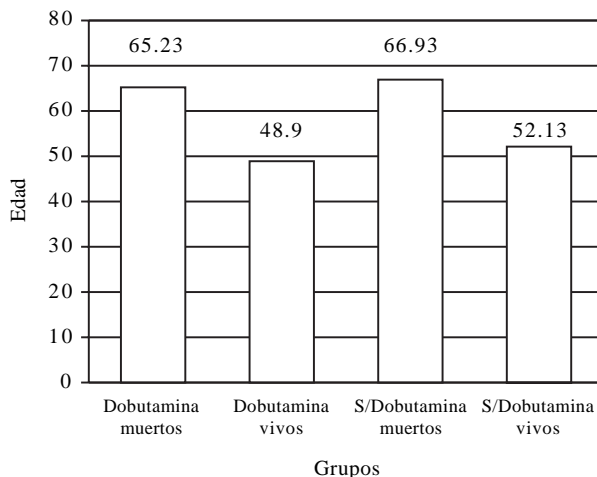


Figura 2. Resultados de edad de acuerdo con el grupo de uso. Fuente: Cuadro 1.

Cuadro 2. Tabla de contingencia uso * desenlace.

Uso		Desenlace		Total
		Vivo	Muerto	
Sin dobutamina	Recuento	22	29	51
	% dentro de Uso	43.1%	56.9%	100.0%
	% dentro de Desenlace	68.8%	52.7%	58.6%
	% del total	25.3%	33.3%	58.6%
Dobutamina	Recuento	10	26	36
	% dentro de Uso	27.8%	72.2%	100.0%
	% dentro de Desenlace	31.3%	47.3%	41.4%
	% del total	11.5%	29.9%	41.4%
Total	Recuento	32	55	87
	% dentro de Uso	36.8%	63.2%	100.0%
	% dentro de Desenlace	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	36.8%	63.2%	100.0%

Cuadro 3. Tabla de contingencia uso * desenlace * sitio.

Sitio	Uso			Desenlace		Total		
				Vivo	Muerto			
Abdominal	Uso	Sin dobuta	Recuento	12	11	23		
			% dentro de Uso	52.2%	47.8%	100.0%		
			% dentro de Desenlace	70.6%	44.0%	54.8%		
		Dobutamina	Recuento	5	14	19		
			% dentro de Uso	26.3%	73.7%	100.0%		
			% dentro de Desenlace	29.4%	56.0%	45.2%		
	Total	Recuento	17	25	42			
		% dentro de Uso	40.5%	59.5%	100.0%			
		% dentro de Desenlace	100.0%	100.0%	100.0%			
		% del total	40.5%	59.5%	100.0%			
		Pulmonar	Uso	Sin dobuta	Recuento	4	14	18
					% dentro de Uso	22.2%	77.8%	100.0%
% dentro de Desenlace	57.1%				60.9%	60.0%		
Dobutamina	Recuento		3	9	12			
	% dentro de Uso		25.0%	75.0%	100.0%			
	% dentro de Desenlace		42.9%	39.1%	40.0%			
Total	Recuento	7	23	30				
	% dentro de Uso	23.3%	76.7%	100.0%				
	% dentro de Desenlace	100.0%	100.0%	100.0%				
	% del total	23.3%	76.7%	100.0%				

Se muestran los resultados de sitio de origen, así como los porcentajes de desenlace. Fuente: Directa

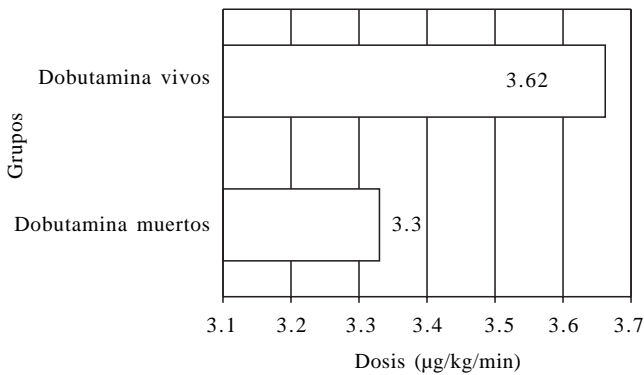


Figura 3. Relación entre la dosis empleada de acuerdo con el desenlace en cada grupo. Fuente: Directa.

Se encontró que en los apartados de días de uso y dosis utilizada de dobutamina tanto en pacientes que fallecieron pese a su uso y los que sobrevivieron no hubo diferencia.

La mortalidad del grupo de uso de dobutamina fue de 73% y sin el uso de la dobutamina fue de 57%, sin embargo, no pudo demostrarse una diferencia significativa $p = 0.107$. Esto debido al tamaño de la muestra y a que al momento de estadificar los grupos conforme al sitio de origen de la sepsis, se encontró que en el grupo de sepsis de origen abdominal sin dobutamina presentaba una mortalidad de 48%, en tanto que la mortalidad con el uso de la dobutamina presentaba una mortalidad de 73% que aun a pesar de que no se demostró significancia estadística se demuestra una clara

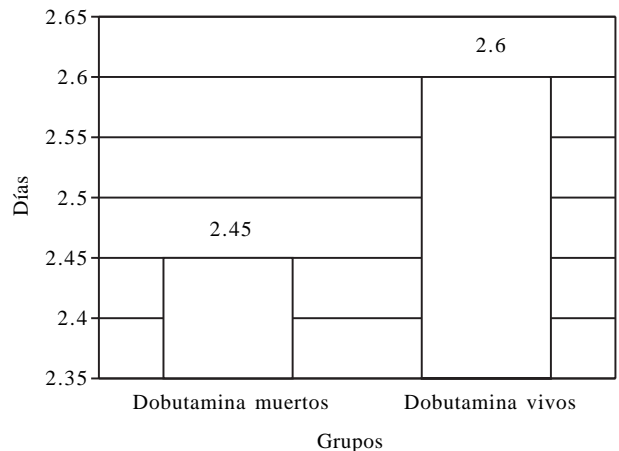


Figura 4. Resultados de días de uso de dobutamina en los grupos de pacientes con desenlace de muerte y aquellos que vivieron con el empleo de dobutamina. Fuente: Directa.

tendencia incrementando el riesgo de muerte en los pacientes que utilizaron dobutamina $p = 0.08$. Esta diferencia no pudo encontrarse en los otros grupos de sitio de origen de la sepsis.

La dobutamina, desde el punto de vista teórico, es una buena opción en el manejo de la distribución de flujo a nivel capilar, sin embargo, a la par de las bondades que esto implica aún queda una razonable duda por la falta de información al respecto sobre el verdadero impacto de su uso en los pacientes con sepsis grave y choque séptico en etapa inter-

media, la cual es posterior a las 6 primeras horas (etapa temprana).

En breve no queda claro el porqué de esta diferencia, pero no es posible sacar conclusiones por el tamaño de la muestra, la cual a pesar de haber sido calculada para 39 pacientes por la diferencia entre los grupos comparados no es posible rechazar la hipótesis.

Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio se concluye lo siguiente:

- Aunque el tamaño de la muestra fue rebasado en el presente estudio, debido a la disparidad en el número entre los grupos incluidos en el estudio la hipótesis de trabajo, no se puede rechazar.
- Se cumplió con los objetivos específicos del estudio en cuanto a identificar los subgrupos más afectados en la Unidad de Terapia Intensiva de Adultos encontrándose que el foco séptico más frecuente es de origen abdominal y el que le precede es el pulmonar.
- Se encontró que la mortalidad fue mayor en el grupo sin dobutamina (29 pacientes).
- Sin embargo, en el caso de los pacientes que recibieron dobutamina posterior a la etapa temprana de reanimación en sepsis grave y choque séptico de origen abdominal se observa que la tendencia es a incrementar la mortalidad, aunque no es estadísticamente significativo por la desigualdad entre ambos grupos.
- Que el promedio de edad de los pacientes atendidos fue de 60 años.
- El sexo predominante en el grupo de estudio fue el femenino.

Referencias

1. Carrillo ER y cols., et al. Sepsis, México, D.F.: Ed. Alfil; 2009. p. 1-16
2. Padkin A, Goldfarb C, Brady AR, Young D, Black N, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in ICU in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332-8.
3. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealey DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med* 2007; 35(8): 1928-36.
4. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 2007; 33(3): 435-43.
5. Silva E, Pedro M de A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004; 8(4): R251-60.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
7. Shoemaker W, Appel P, Kram H, et al. Comparison of hemodynamic and oxygen transport effects of dopamine and dobutamine in the critically ill surgical patients. *Chest* 1989; 96: 120-6.
8. Burchard H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care costs, cost of illness and cost of effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(12): 793-813.
9. Jason BM, Wheeler PA. Approach to the patient with sepsis. *Clin Chest Med* 2009, 30: 1-16.
10. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 272-42.
11. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest* 1981; 80: 579-86.
12. Olivier C, Aseem K, Joseph E, Anand K. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Critical Care* 2002; 6(6): 500-8.
13. Angus DC, Linde ZWT, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1303-10.
14. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
15. Phillip D, Mitchell L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 296-327.
16. Hanneman L, Reinhart K, Grenzer O, et al. Comparison of dopamine and dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 1962-70.
17. Nét CA, Betbesé RA. Sepsis en el paciente crítico, 1a. Ed. Barcelona, España: Ars Medica; 2006, p. 30.
18. Rivers E, Nguyen B, Havstas S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
19. O'Connor C M, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Folan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78-86.
20. Al-Hesayen A, et al. The effect of dobutamine on cardiac sympathetic activity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1269-74.

