
ARTÍCULO DE REPORTE
DE CASO Y SERIES DE
CASOS

HEMORRAGÍA INTRAVENTRICULAR ANGIOGRÁFICAMENTE NEGATIVA, SERIE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

ANGIOGRAPHICALLY NEGATIVE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE, CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR ANGIOGRÁFICA NEGATIVA, SÉRIE DE CASOS E REVISÃO DA LITERATURA

**Diana Duarte M. MD¹, Johann Serrato P. MD¹, Juan Zapata C. MD¹,
Leonardo Chacón Z. MCs².**

¹ Residente de Neurocirugía. Hospital Militar Central; Universidad Militar Nueva Granada. Servicio de Neurociencias y Neurocirugía. Bogotá-Colombia.

² Neurocirujano. Hospital Militar Central. Servicio de Neurociencias y Neurocirugía. Bogotá-Colombia.

Autor de Correspondencia

Johann Serrato MD, Servicio de Neurociencias y Neurocirugía, Hospital Militar Central; Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Código 110231, Colombia.

Dirección:

Tv. 3C #49-02, Comuna Chapinero, Bogotá

Correo Electrónico:

jdserrato6@hotmail.com

Resumen

Introducción: La hemorragia intraventricular del adulto (IVH por sus siglas en inglés) se define como una hemorragia no traumática confinada al sistema ventricular y configura el 3.1% de todas las hemorragias intracraneales no traumáticas, por lo cual su etiología, tratamiento y pronóstico permanecen inciertos.

Materiales y métodos: En el presente artículo se presentan una serie de casos de IVH angiográficamente negativa, de los cuales se realizó correlación clínico-radiológica y se realiza una revisión de la literatura actual sobre esta entidad, por lo que se realizó búsqueda en bases de datos como PubMed, Cochrane Library, Embase, MEDLINE, Ovid, ScienceDirect, para lo que se usaron palabras clave y términos MeSH.

Resultados: Se describen 3 casos clínicos de pacientes con hemorragias intraventriculares, todas las cuales fueron angiográficamente negativas. Los tres pacientes tuvieron recuperaciones neurológicas lentas, con Barthel menor a 20 puntos para dependencia funcional severa.

Conclusiones: La IVH es una patología poco frecuente que se relaciona a una carga de morbilidad alta. Dado que no hay un consenso en el manejo, se propone en la presente revisión la realización de ventriculostomía externa de forma temprana para lograr el control de presión intracraneal y el drenaje continuo del hematoma intraventricular. Actualmente la evidencia en relación con el manejo es pobre, se requiere de más estudios para determinar la mejor conducta terapéutica y disminuir la morbilidad secundaria a esta entidad.

Palabras clave: Hemorragia intraventricular del adulto; angiografía negativa; ventriculostomía

Abstract

Introduction: Adult intraventricular hemorrhage (IVH) is defined as a non-traumatic hemorrhage confined to the ventricular system and accounts for 3.1% of all non-traumatic intracranial hemorrhages, therefore its etiology, treatment, and prognosis remain uncertain.

Materials and methods: In this article a series of angiographically negative IVH cases are presented, of which a clinical-radiological correlation was made and a review of the current literature of this entity is carried out, for which a search was made in databases such as PubMed, Cochrane Library, Embase, MEDLINE, Ovid, ScienceDirect, for which keywords and MeSH terms were used.

Result: We describe 3 cases of patients with acute angiographically negative intraventricular hemorrhage. The three patients had a poor neurologic outcome, with less than 20-point Barthel index.

Conclusions: IVH es a rare pathology with a high morbidity. There is not a consensus in the management of this patients. We propose a early external ventricular derivation for improve the intracranial pressure control, as well as a continuous drainage of intraventricular hematoma. There is a lack of evidence in the management and it is required more studies for select the best therapeutic strategy for this condition and improve the outcome of this patients.

Keywords: Adult intraventricular hemorrhage; negative angiography; ventriculostomy.

Resumo

Introdução: A hemorragia intraventricular (IVH) do adulto é definida como uma hemorragia não traumática confinada ao sistema ventricular e é responsável por 3,1% de todas as hemorragias intracranianas não traumáticas, portanto sua etiologia, tratamento e prognóstico permanecem incertos

Materiais e métodos: No presente estudo, é apresentada uma série de casos de HIV angiograficamente negativos, dos quais foi feita uma correlação clínico-radiológica e realizada uma revisão da literatura atual sobre esta entidade, para a qual foi realizada uma busca em bases de dados como o PubMed, Biblioteca Cochrane, Embase, MEDLINE, Ovid, ScienceDirect, para os quais palavras-chave e termos MeSH foram usados.

Resultados: São descritos três casos clínicos de pacientes com hemorragia intraventricular, todos angiograficamente negativos. Todos os três pacientes tiveram recuperações neurológicas lentas, com Barthel menos de 20 pontos para dependência funcional grave.

Conclusões: IVH é uma doença rara que está relacionada a uma alta carga de doenças. Como não há consenso sobre o manejo, a presente revisão propõe a realização de ventriculostomia externa precoce para controle da pressão intracraniana e drenagem contínua do hematoma intraventricular. Atualmente as evidências em relação ao manejo são escassas, mais estudos são necessários para determinar o melhor comportamento terapêutico e reduzir a morbidade secundária dessa entidade.

Palavras-chave: Hemorragia intraventricular em adultos; angiografia negativa; ventriculostomia

Introducción

La hemorragia intraventricular del adulto (IVH por sus siglas en inglés) se define como una hemorragia no traumática confinada al sistema ventricular y configura el 3.1% de todas las hemorragias intracraneales no traumáticas por lo cual su etiología, tratamiento y pronóstico permanecen inciertos (Weinstein *et al.*, 2017). La IVH se clasifica como primaria cuando el sangrado se limita al sistema ventricular y al epéndimo circundante y el origen puede ser atribuido a una lesión periventricular o a una lesión vascular intraventricular; se habla de IVH secundaria cuando es extensión de una hemorragia intraparenquimatosa o hemorragia subaracnoidea, que se presenta en al 40% y 15% de los casos respectivamente (Starnoni *et al.*, 2017) (Ziai *et al.*, 2019). Dentro las etiologías más comunes de la IVH primaria se encuentran las malformaciones arteriovenosas;

también se han reportado de forma menos frecuente los aneurismas, las fístulas arteriovenosas dúrales, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y la enfermedad de moya moya; adicionalmente se reportan algunos pacientes con IVH y angiografía negativa en quienes el rol de la hipertensión arterial (HTA) aún se desconoce(Zhang *et al.*, 2017) (Dakay *et al.*, 2018).

Materiales y Métodos

En el presente artículo se presentan una serie de casos de IVH angiográficamente negativa, de los cuales se realizó correlación clínico-radiológica y se realiza una revisión de la literatura actual sobre esta entidad, por lo que se realizó búsqueda en bases de datos como PubMed, Cochrane Library, Embase, MEDLINE, Ovid, ScienceDirect, para lo que se usaron palabras clave y términos MeSH.

Presentación de Casos

Caso Número 1:

Masculino de 62 años, con antecedentes de hipertensión arterial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ingresó a nuestra institución por cuadro clínico de 3 días de evolución de cefalea intermitente holocraneana, incremento progresivo con posterior habla incoherente y alteración en el estado de conciencia. A la valoración inicial se aseguró vía aérea por deterioro neurológico, se encontró paciente con anisocoria, localizando al estímulo doloroso con hemicuerpo derecho y con posición de decerebración en hemicuerpo izquierdo, babinski izquierdo positivo y derecho neutro, con cifras tensionales en rango de emergencia hipertensiva.

Se decidió realizar tomografía axial computarizada de cráneo simple (TAC), con hallazgos descritos en la Figura 1.A, con un score de Graeb calculado de 7 puntos; y se realizó una panangiografía cerebral descrita en la Figura 1.B.

Se consideró que cursaba con hipertensión endocraneana, fue llevado a ventriculostomía externa para control de la presión intracraneal (PIC) y drenaje continuo ventricular, la cual fue retirada a los 5 días sin complicaciones y sin necesidad de intervenciones neuroquirúrgicas adicionales.

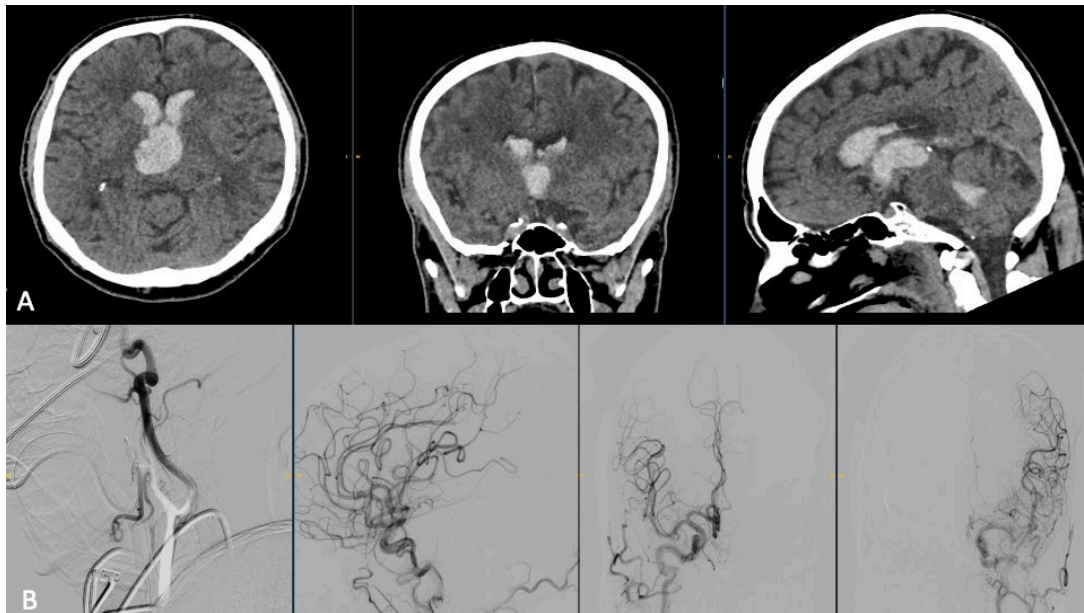


Figura.1. A. Se observa una hiperdensidad intraventricular extensa, con compromiso completo de ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículo, sugestivo de IVH primaria. B. No se evidenciaron lesiones aneurismáticas, malformaciones arteriovenosas, fistulas durales, estigmas de vasculitis o vasoespasmo. Sin embargo, se evidenció lentificación en retorno venoso.

Dada la ausencia de alteraciones en imágenes diagnósticas realizadas, se consideró hemorragia intraventricular idiopática (IVHI). Paciente continuó con rehabilitación interdisciplinaria, con recuperación neurológica lenta, con barthel < 20 puntos para dependencia severa.

Caso Número 2:

Paciente femenina de 48 años, con antecedentes de hipertensión arterial, quien consultó a nuestra institución por cuadro clínico de 6 horas de evolución, consistente en cefalea de instauración súbita, con intensidad 10/10, asociada a deterioro progresivo del estado de conciencia. Al ingreso paciente en malas condiciones generales, con alteración en el estado de conciencia por lo que aseguró vía aérea. A la valoración inicial se encontró a la paciente bajo sedación RASS -5, con pupilas de 2 mm hiporreactivas, mirada primaria desviada a la derecha, reflejo carinal y oculo-cefalógiro ausentes, sin respuesta a estímulos nociceptivos, con cifras tensionales en rangos de emergencia hipertensiva.

Fue llevada a realización de TAC de cráneo simple y angiografía cerebral por TAC con hallazgos descritos en las Figuras 2.A y B, con un score de Graeb de 7 puntos.

Con lo identificado en imágenes, la paciente fue llevada a ventriculostomía externa para tener monitorización continua de la PIC y drenaje ventricular continuo. Se decidió posterior a estos estudios iniciales que la paciente fuera llevada a pan angiografía cerebral con hallazgos descritos en la Figura 2.C, y considerando negatividad de los estudios, se decidió realizar resonancia magnética cerebral (RMC), reportada en la Figura 2.D.

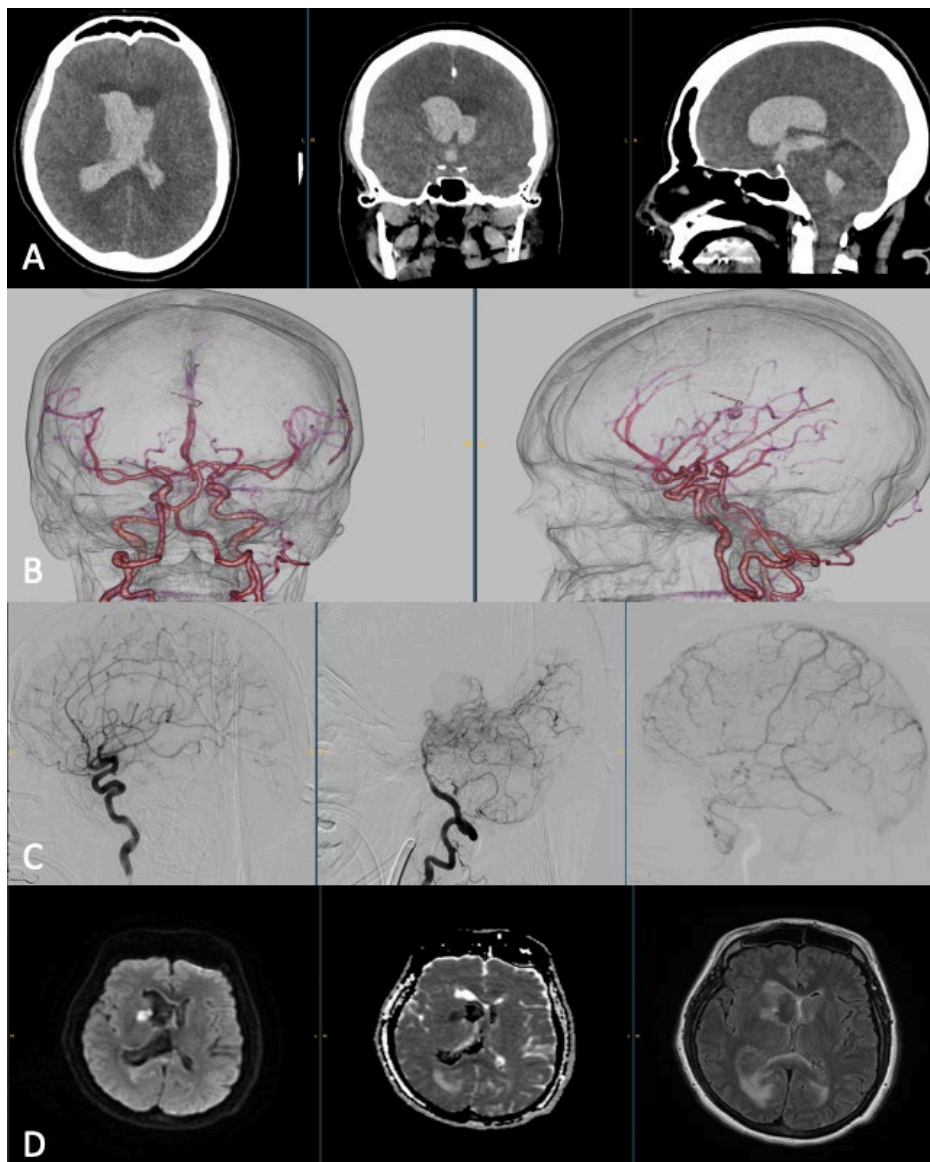


Figura. 2. A. Se observa hiperdensidad dentro del espacio ventricular que compromete ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículo en toda su extensión. **B.** No se evidenciaron realces que correspondan a dilataciones focales, estenosis, oclusiones significativas o la presencia de malformaciones vasculares. **C.** No se encontraron malformaciones arteriovenosas, aneurisma, fistulas durales o estigmas de vasculitis. **D.** Se observa la presencia de hemorragia extra axial en fase subaguda temprana que ocupa ventrículos laterales, tercer ventrículo, acueducto y cuarto ventrículo.

Ante hallazgos negativos en imágenes diagnósticas, se consideró IVHI. La Paciente continuó en rehabilitación multidisciplinaria, requirió realización de derivación ventriculoperitoneal, la cual se posicionó de forma estándar para control de hidrocefalia, con evolución y pronóstico neurológico reservados, con barthel < 20 puntos.

Caso Número 3:

Paciente de 76 años, con antecedentes de síndrome biliar obstructivo (SBO), sospecha de colangiocarcinoma y drenaje de hematoma subdural bilateral, quien se encontraba hospitalizada en nuestra institución para estudios de SBO y posterior a realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). El paciente presentó deterioro del estado de conciencia hasta llegar al coma, asociado a un episodio emético, sin otros síntomas relacionados. A la valoración inicial, la paciente se encontraba en mal estado general, con pupilas de 3 mm bilateralmente hiporreactivas, mirada primaria centrada, sin emisión de lenguaje, localizando a estímulo doloroso con miembros superiores y retirando al estímulo nociceptivo con miembros inferiores, asociado a cifras tensionales en rangos de emergencia hipertensiva.

Se realizó (TAC) de cráneo simple, descrita en la Figura 1.A, con un Graeb calculado de 7 puntos. Por la extensión intraventricular del sangrado y signos de hidrocefalia aguda, fue llevada a ventriculostomía externa para monitoreo continuo de PIC y drenaje ventricular, la cual fue retirada sin complicaciones al quinto día; posteriormente se realizó angiografía cerebral por TAC, reportada en Figura 3.B.

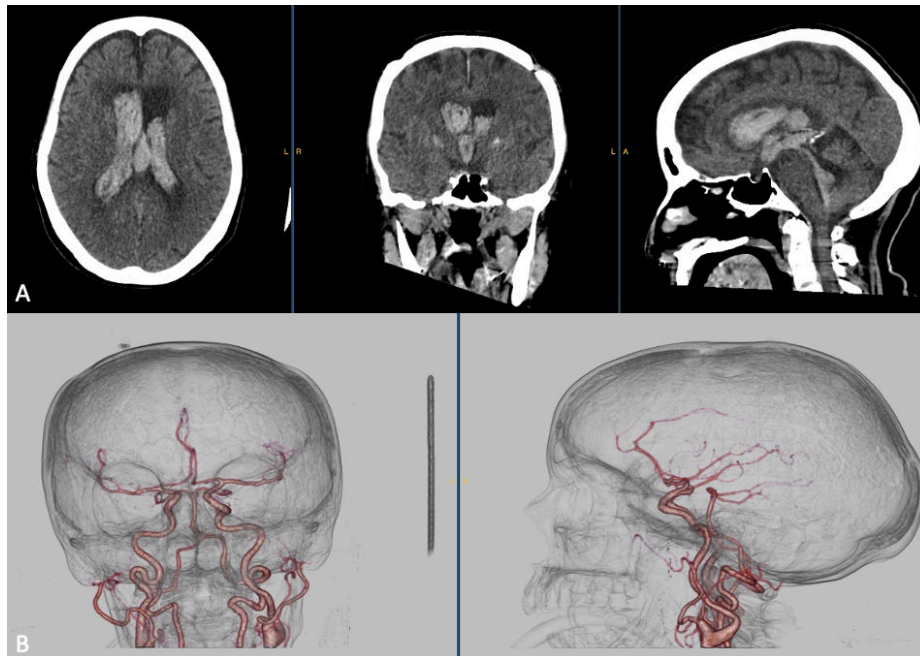


Figura 3. A. Se evidencia hiperdensidad en sistema ventricular que se extiende por ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículo, asociado a signos de hidrocefalia aguda obstructiva intraventricular. **B.** No se evidenciaron realces compatibles con dilataciones focales, estenosis u oclusiones significativas ni presencia de malformaciones vasculares.

Se consideró debido a los hallazgos tomográficos y a la ausencia de lesiones en la angiotomografía cerebral como una IVH. Paciente continuó con manejo multidisciplinario para lograr rehabilitación integral, con pronóstico funcional y neurológico reservado, asociado a barthel < 20 puntos.

Discusión

La IVH es una patología con etiología desconocida en la gran mayoría de los casos, esta corresponde al 3.1% de las hemorragias intracraneales de las cuales el 21.2% son de etiología no definida (Weinstein *et al.*, 2017), afecta principalmente al género masculino con una edad promedio de 47 +/- 16 años donde la principal sintomatología está asociada a cefalea, náuseas, emesis y episodios epilépticos(Zhang *et al.*, 2017). Su fisiopatología es incierta pero los hallazgos al examen físico y manifestaciones conductuales de los pacientes son explicados por el efecto masa que genera el sangrado, el aumento en la PIC y la obstrucción de flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR)(Garton *et al.*, 2017). La IVH

es clasificada como primaria, con una etiología no clara y en la gran mayoría de casos asociada a factores predisponentes como la HTA, la diabetes mellitus (DM) y la hiperlipidemia. Sin embargo, no es claro el papel que estos ocupan en el sangrado intraventricular. Se han realizado estudios en los cuales se ha encontrado que ante un aumento de la presión arterial sistólica por encima de 200 mmHg se presentan rupturas de vasos sanguíneos intraventriculares que son dependientes de la vasculatura coroidea y que irrigan al tejido endimario circundante(Ziai *et al.*, 2019). La IVH secundaria tiene una incidencia aproximada del 70% de los casos respecto a un 30% de la primaria, se encuentra asociada a pacientes con ruptura de anomalías vasculares como aneurismas, telangiectasias, malformaciones arteriovenosas y fistulas dúrales que generan hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea con extensión al sistema ventricular (Weinstein *et al.*, 2017).

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) puede ser evaluado de forma imagenológica desde la llegada de los pacientes a la sala de urgencias, donde los estudios de elección a realizar son la TAC y la RMN en las cuales encontramos en un 70% de los pacientes la causa del sangrado, principalmente de origen secundario; en pacientes cuya etiología no se puede identificar por medio de la TAC o la RMN se puede realizar una panangiografía diagnóstica, a diferencia de los estudios previamente nombrados, esta tiene como desventaja ser un método invasivo pero con una alta sensibilidad, sin embargo, este puede tener resultado normal o negativo cuando se trata de una lesión angiográficamente oculta, por los tiempo de velocidad en el flujo del medio de contraste como por ejemplo los cavernomas o un coágulo que enmascare la lesión vascular. Como se nombraba previamente, en la IVH primaria no se tiene claro su origen a pesar que se asocia con las crisis hipertensivas(Guevara-Donde and Rogel-Ortiz, 1999).

La IVH ha sido considerada una patología de muy mal pronóstico, en 1982(Nishikawa *et al.*, 2009), Graeb et all, desarrollaron una clasificación para estimar su pronóstico a largo plazo, en la cual se da una puntuación de 0 - 12 según los hallazgos topográficos de la IVH a lo largo del sistema ventricular (ventrículos laterales, tercer ventrículo y cuarto ventrículo) sin contar la extensión subaracnoidea del sangrado (Tabla #1)(Morgan *et al.*, 2013); algunos estudios han encontrado que en los casos en los que el sangrado intraventricular es > 6 ml o que tiene un Graeb score \geq 5 puntos como factor

independiente, se asocia con un deterioro de funcionalidad al alta hospitalaria(Trifan, Arshi and Testai, 2019).

Tabla 1

Localización	Compromiso
Ventrículos laterales	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trazo de sangrado o sangrado moderado 2. Sangrado menor a la mitad del ventrículo 3. Sangrado que compromete $\frac{3}{4}$ de los ventrículos 4. Sangrado que ocupa todo el ventrículo
3er. Ventrículo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sangrado con tamaño ventricular normal 2. Sangrado de más de $\frac{1}{2}$ del ventrículo con aumento en su tamaño
4to. Ventrículo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sangrado con tamaño ventricular normal 2. Sangrado de más de $\frac{1}{2}$ del ventrículo con aumento en su tamaño

- 3er: tercer; 4to: cuarto

El manejo de la IVH ha sido discutido ya que su patogenia y etiología aún se desconocen, no se ha demostrado que ningún tratamiento médico inhiba la progresión hemorragia; y aunque no existe consenso, se ha planteado que su tratamiento principalmente debe ser quirúrgico para estabilizar el curso de la IVH, en él se han encontrado diferentes estrategias dentro de las cuales se contempla la colocación de drenajes ventriculares externos para la eliminación temprana del coágulo intraventricular y para el manejo de la hidrocefalia sin embargo no se han establecido criterios radiológicos para su realización (Guo *et al.*, 2016)(Guo *et al.*, 2019), drenaje endoscópico de los hematomas (Zhang *et al.*, 2007), lavados cerebrales endoscópicos (Brain washing), aplicación de trombolíticos intraventriculares para destrucción del coágulo y drenajes permanentes, en ellos al igual que el Graeb score, se ha encontrado que su morbilidad es alta a pesar que su mortalidad se reduzca hasta un 35% (Bunney *et al.*, 2017)(Baker *et al.*, 2018).

En cuanto al pronóstico de los pacientes con IVH se ha determinado en algunos estudios que la edad la cantidad de IVH son predictores de mortalidad sin embargo otros estudios han demostrado resultados favorables en pacientes ancianos lo que puede deberse a técnicas diagnósticas más rápidas y mejoradas

que permiten establecer tratamientos más tempranos; también se ha descrito que el Graeb es un factor pronóstico independiente para resultados a corto y largo plazo por lo que es una escala que debe usarse durante la evaluación inicial del paciente.(Guo *et al.*, 2019).

En relación con los casos presentados, se determinó posterior a los estudios realizados en nuestra institución, que se trató de cuadros clínicos compatibles con IVH idiopáticas, dado la ausencia de hallazgos anormales en los estudios imagenológicos no invasivos e invasivos, que determinarían el origen del sangrado. Se encontró además que uno de los factores implicados en el desarrollo de esta entidad fue la HTA; además por el extenso compromiso ventricular que presentaron los 3 pacientes se calculó un score de Graeb > 5 puntos, lo que condiciona un mal pronóstico para su rehabilitación integral y una morbilidad posterior alta.

Como manejo médico primario, se llevaron cifras tensionales a rangos de seguridad y como manejo neuroquirúrgico se utilizó la ventriculostomía externa para el monitoreo continuo de la PIC y el drenaje continuo ventricular, lo que permitió tener un manejo en base a metas de PIC, logrando así en dos de los pacientes un adecuado control de la sintomatología secundaria a la hidrocefalia aguda, logrando la resolución de la hidrocefalia y el retiro de la ventriculostomía, sin embargo fue necesario en la paciente restante la derivación ventriculoperitoneal para manejo definitivo de hidrocefalia consecuencia de la IVH.

Conclusiones

Se puede inferir de los casos antes mencionados y de la revisión de la literatura disponible que la IVH primaria, la cual fue buscada en diferentes bases de datos como PubMed, Cochrane Library, Embase, MEDLINE, Ovid, ScienceDirect que se trata de una patología poco frecuente que se relaciona a una carga de morbilidad alta, cuando se asocia con puntuaciones de Graeb altas que condicionan una evolución neurológica poco favorable.

En cuanto al manejo no hay un consenso, se propone en la presente revisión la realización de ventriculostomía externa de forma temprana para lograr el control de presión intracraneal y el drenaje continuo del hematoma

intraventricular para así mismo evaluar la posibilidad de resolución de la hidrocefalia sin necesidad de derivaciones definitivas.

Se considera que hacen falta estudios en cuanto al manejo de la IVH para así lograr una mejoría en la morbilidad secundaria a esta entidad.

Referencias

Baker, A. D. *et al.* (2018) 'Fibrinolytic for treatment of intraventricular hemorrhage: A meta-analysis and systematic review', *International Journal of Stroke*, 13(1), pp. 11–23. doi: 10.1177/1747493017730745.

Bunney, P. E. *et al.* (2017) 'Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet', *Physiology and Behavior*. Elsevier Inc, 176, pp. 139–148. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.

Dakay, K. *et al.* (2018) 'Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting as an isolated primary intraventricular hemorrhage', *Chinese Neurosurgical Journal*. Chinese Neurosurgical Journal, 4(1), pp. 1–4. doi: 10.1186/s41016-018-0118-7.

Garton, T. *et al.* (2017) 'Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets', *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. Taylor & Francis, 21(12), pp. 1111–1122. doi: 10.1080/14728222.2017.1397628.

Guevara-Donde, J. E. and Rogel-Ortiz, F. (1999) 'Hemorragia subaracnoidea con angiografía negativa', *Gaceta Medica de Mexico*, 135(2), pp. 107–112.

Guo, R. *et al.* (2016) 'A retrospective clinical study of 98 adult idiopathic primary intraventricular hemorrhage cases', *Medicine (United States)*, 95(42). doi: 10.1097/MD.0000000000005089.

Guo, R. *et al.* (2019) 'Clinical Features and Prognosis of Primary Intraventricular Hemorrhage in Elderly: Single-Center Experience', *World Neurosurgery*, 124, pp. e445–e452. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.114.

Morgan, T. C. *et al.* (2013) 'The modified graeb score: An enhanced tool for intraventricular hemorrhage measurement and prediction of functional

outcome', *Stroke*, 44(3), pp. 635–641. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670653.

Nishikawa, T. *et al.* (2009) 'A priority treatment of the intraventricular hemorrhage (IVH) should be performed in the patients suffering intracerebral hemorrhage with large IVH', *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111(5), pp. 450–453. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.01.005.

Starnoni, D. *et al.* (2017) 'Thrombolysis for non-traumatic intra-ventricular hemorrhage in adults: A critical reappraisal', *Minerva Anestesiologica*, 83(9), pp. 982–993. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12073-0.

Trifan, G., Arshi, B. and Testai, F. D. (2019) 'Intraventricular Hemorrhage Severity as a Predictor of Outcome in Intracerebral Hemorrhage', *Frontiers in Neurology*, 10(March), pp. 1–6. doi: 10.3389/fneur.2019.00217.

Weinstein, R. *et al.* (2017) 'Primary Intraventricular Hemorrhage: Clinical Characteristics and Outcomes', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. Elsevier Inc., 26(5), pp. 995–999. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.114.

Zhang, S. *et al.* (2017) 'Primary intraventricular hemorrhage in adults: etiological causes and prognostic factors in Chinese population', *Journal of Neurology*. Springer Berlin Heidelberg, 264(2), pp. 382–390. doi: 10.1007/s00415-016-8367-x.

Zhang, Z. *et al.* (2007) 'Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage', *Cerebrovascular Diseases*, 24(1), pp. 91–96. doi: 10.1159/000103122.

Ziai, W. C. *et al.* (2019) 'Intracranial Hypertension and Cerebral Perfusion Pressure Insults in Adult Hypertensive Intraventricular Hemorrhage: Occurrence and Associations With Outcome', *Critical Care Medicine*, 47(8), pp. 1125–1134. doi: 10.1097/CCM.0000000000003848.
doi: 10.1097/CCM.0000000000003848.