



Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

PPEM

Guía sobre el uso de la fluidoterapia en la reanimación del paciente con choque séptico e hipovolémico en el segundo y tercer nivel de atención de la CCSS

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

Sustentante: Francisco Javier Ramírez Rojas

Dedicatoria

A mi maestro **Guido Ulate Montero**, quien me dio el gusto por el medio interno, aun tan vigente después de 11 años.

A mis **padres**, a quienes nunca terminaré de retribuirles tanto amor incondicional.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Francisco Javier Ramírez Rojas, con cédula de identidad 207170642, en mi condición de autor del TFG titulado Guía sobre el uso de la fluidoterapia en la reanimación del paciente con choque séptico e hipovolémico en segundo y tercer nivel de atención de la CCSS

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna



Dra. Lydiana Ávila de Benedictis
Coordinadora del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



Dr. Julián Peña Varela
Coordinador Nacional Especialidad en Medicina Interna



Dr. Pablo Álvarez Aguilar
Profesor guía



Dr. Fernando Morales González
Lector



Francisco Javier Ramírez Rojas
Sustentante

15 de abril de 2023

Señores
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Estimados señores y señoras:

Yo, Jimena Crespo Trejos, cédula 1-1426-0637, doy fe de que el documento titulado "Guía sobre el uso de la fluidoterapia en la reanimación del paciente con choque séptico e hipovolémico en el segundo y tercer nivel de atención de la CCSS", escrito por Francisco Javier Ramírez Rojas, fue sometido a revisión filológica. Se han realizado las modificaciones pertinentes en los distintos niveles textuales, a saber, macro y microestructura, intención comunicativa, coherencia y cohesión, puntuación y ortografía.



Bach. Jimena Crespo Trejos
Filóloga

Tabla de contenido

<i>Dedicatoria</i>	<i>I</i>
<i>Resumen</i>	<i>VI</i>
<i>Abreviaturas</i>	<i>VIII</i>
<i>Justificación</i>	<i>1</i>
<i>Introducción</i>	<i>3</i>
<i>Metodología</i>	<i>2</i>
<i>Propiedades Farmacocinéticas de los Fluidos de Reanimación</i>	<i>6</i>
<i>Propiedades Cualitativas de los Fluidos de Reanimación</i>	<i>11</i>
Inmunomodulación	11
Función Endotelial	12
Función Linfática	14
Reología.....	17
Medio Interno.....	18
<i>Estrategia “ROSE”</i>	<i>20</i>
Resucitación	20
Optimización	25
Estabilización.....	31
<i>Congestión Vasular</i>	33
<i>Congestión Tisular</i>	40
Evacuación	42
<i>Recomendaciones</i>	<i>46</i>
<i>Conclusiones</i>	<i>47</i>
<i>Referencias</i>	<i>49</i>

Resumen

El estado de choque se caracteriza por un desbalance entre el consumo y la entrega de O_2 (DO_2) y la administración de fluidos se considera medular para revertirlo. En el intento de mejorar la entrega mediante una optimización de la convección sanguínea, históricamente se han utilizado dosis muy altas de estos en los estadios tempranos de dicha condición. Esto culmina muchas veces en un compromiso de la difusión del O_2 a los tejidos en etapas tardías por la aparición de congestión y edema tisular. Los efectos adversos de esta sobredosificación son más descritos en el choque séptico, lo que indica que la disfunción de la microcirculación por inflamación sistémica va estrechando progresivamente el rango terapéutico de los fluidos. En cualquier condición inflamatoria severa se requiere entonces readecuar la dosis a los requerimientos del paciente, lo que disminuye la probabilidad de hipervolemia. A raíz de esta necesidad surge la estrategia “ROSE” (acrónimo en inglés para *resuscitation, optimization, stabilization y evacuation*) como guía para delimitar con mayor precisión el radio de acción de los fluidos en las diferentes etapas del estado de choque. Este no solo se limita al aumento del volumen circulante efectivo y el gasto cardíaco, sino que incluye también la modulación de la función endotelial, el estado inflamatorio y el medio interno. Bajo esta premisa se consideran en este trabajo las propiedades tanto cuantitativas o farmacocinéticas de los fluidos, relacionadas principalmente con su poder de expansión plasmática, como aquellas cualitativas que involucran esta capacidad de modulación más allá de lo estrictamente hemodinámico. En cada una de estas etapas del esquema ROSE, la integración de ambas propiedades maximiza los beneficios clínicos obtenidos al mismo tiempo que disminuye la probabilidad de lesión orgánica por sobrecarga hídrica. Los réditos de esta individualización y moderación de la fluidoterapia podrían tener un impacto muy

significativo en la morbimortalidad de esta condición crítica que tantas vidas cobra cada día.

Abstract

Shock is characterized by an imbalance between tissue O₂ delivery and demand. Fluid administration is considered central to reversing it. In the attempt to improve delivery through optimization of blood convection, very high doses of fluids have been used historically in the early stages of this condition. This often results in compromised diffusion of O₂ to tissues in later stages due to the appearance of congestion and tissue edema. The adverse effects of this overdosing are more pronounced in septic shock, indicating that dysfunction of the microcirculation due to systemic inflammation gradually narrows the therapeutic range of fluids. In any severe inflammatory condition then, the dose must be adjusted to the patient's requirements, reducing the probability of hypervolemia. As a result of this need, the "ROSE" strategy (acronym for resuscitation, optimization, stabilization, and evacuation) emerges as a guide to more precisely delimit the range of action of fluids in the different stages of shock. This not only involves increasing the effective circulating volume and cardiac output, but also includes modulation of the endothelial function, inflammatory status, and internal milieu. Based on this premise, this paper considers both the quantitative or pharmacokinetic properties of fluids, mainly related to their plasma expansion capacity, as well as their qualitative properties that involve this modulation capacity that extends beyond strictly hemodynamic effects. At each stage of the ROSE scheme, the integration of both properties maximizes the clinical benefits while reducing the likelihood of organic injury due to fluid overload. This individualization and moderation of fluid therapy could have a significant impact on the morbidity and mortality of this critical condition that claims so many lives every day.

Abreviaturas

En orden de aparición

VCE- Volumen circulante efectivo

DO₂- Entrega de oxígeno

VS- Volumen sistólico

GC- Gasto cardíaco

VMA- Ventilación mecánica asistida

LRA- Lesión renal aguda

ROSE- Resucitación, optimización, estabilización, evacuación (acrónimo en inglés)

PAM- Presión arterial media

DCF- Densidad capilar funcional

SS al 0.9%- Solución de NaCl al 0.9%

SEB- Solución electrolítica balanceada

ROS- Especies reactivas de oxígeno (acrónimo en inglés)

MMP- Metaloproteinasas de la matriz. (acrónimo en inglés)

NO- Óxido nítrico (acrónimo en inglés)

GRE- Glóbulos rojos empacados

CRT- Tiempo de llenado capilar (acrónimo en inglés)

VTI- Integral velocidad-tiempo (acrónimo en inglés)

PVC- Presión venosa central

tFCC- Tiempo de flujo carotídeo corregido

VCI- Vena cava inferior

VVS- Variabilidad del volumen sistólico

VPP- Variabilidad de la presión de pulso

V-VTI- Variabilidad de la VTI

ΔVPDC- Variabilidad de la velocidad pico del doppler carotídeo

SVcO₂- Saturación venosa central de oxígeno

G_{V-A}CO₂- Gradiente venoso-arterial de dióxido de carbono

NIRS- Espectroscopia del infrarrojo cercano (acrónimo en inglés)

DVD- Disfunción ventricular derecha

PEEP- Presión positiva al final de la espiración (acrónimo en inglés)

VExUS- Ultrasonido de exceso venoso (acrónimo en inglés)

PCR- Proteína C reactiva

Índice de figuras

Figura 1. Abordaje del choque hipovolémico	22
Figura 2. Doppler carotídeo	27
Figura 3. Pulso venoso yugular vs. doppler de vena hepática	34
Figura 4. Doppler arterial vs. doppler venoso	38
Figura 5. Abordaje del choque séptico	42

Índice de tablas

Tabla 1. Características fluidos de reanimación	10
Tabla 2. VExUS	39

Justificación

Los fluidos son una de las herramientas más utilizadas en la práctica clínica diaria. Como cualquier otra droga, su potencial de beneficio o perjuicio depende la dosis, la duración, el contexto clínico del paciente y de las propiedades intrínsecas de cada una de las soluciones intravenosas que se disponen. Esto es algo que parece pasarse por alto en la fluidoterapia, cuyo abuso en los últimos años ha venido alertando a la comunidad médica. En el siglo XXI ya tenemos evidencia clara de “sobredosis” de soluciones, cuya población más afectada es lastimosamente la más críticamente enferma (Marik et al., 2017) .

Este impacto de los fluidos en la morbimortalidad de los pacientes ha llevado a un creciente interés por reevaluar el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de una amplia gama de soluciones, y a una enorme cantidad de estudios clínicos que intentan determinar cuál es la fluidoterapia óptima para los múltiples escenarios clínicos en los que tiene potencial de uso. La información obtenida de estos ensayos ha confirmado las sospechas que se tenían sobre el uso desmedido que tradicionalmente se ha hecho de estas drogas.

Ahora finalmente se cuenta con un respaldo teórico robusto para afirmar que cuando de fluidos se habla, el foco no solo debe estar en la cantidad, sino también en la cualidad. Y en lo que respecta a la cantidad, la moderación a la hora de dosificar debe prevalecer sobre el exceso empírico histórico.

Este trabajo responde a la necesidad de recapitular este giro de perspectiva, adaptándolo a las condiciones de la salud pública costarricense, de manera que permita no solo una lectura teórica, sino que también otorgue una orientación práctica. Una droga de uso masivo cuya forma de prescripción sea reorientada en función de beneficios claramente establecidos para el paciente puede impactar de forma muy positiva la

evolución de una enfermedad tan crítica como el estado de choque. El internista es una de las primeras líneas de defensa contra esta condición, de lo que deriva que su buena práctica de reanimación puede sin duda marcar la diferencia en el desenlace del paciente.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando revistas indexadas en PubMed, mediante términos de búsqueda relevantes tanto en inglés como en español en relación con la fluidoterapia en la reanimación del paciente en estado de choque, incluyendo pero no limitándose a: “fluids in septic shock”, “fluids in hypovolemic shock”, “ROSE concept in fluid therapy”. Para el respaldo bibliográfico de las observaciones clínicas se seleccionaron predominantemente ensayos clínicos aleatorizados de menos de 10 años de publicación, cuyo objetivo principal fuera valorar el impacto directo en morbilidad y mortalidad de las diferentes estrategias de reanimación con fluidos. Para el respaldo bibliográfico de los conceptos fisiopatológicos desarrollados se incluyeron predominantemente revisiones bibliográficas publicadas en las revistas de mayor factor de impacto en el área de cuidado crítico.

Las figuras 1, 4 y 5 se realizaron mediante la aplicación Lucidchart mientras que la imagen izquierda de la figura 3 se creó con la aplicación Biorender.

Introducción

El uso de fluidos ha sido históricamente uno de los pilares en el manejo del choque séptico e hipovolémico. En ambos se utilizan con el principal objetivo de aumentar el volumen circulante efectivo (VCE), bajo el supuesto de que esto se traduce en un aumento en la entrega de oxígeno (DO_2) a los tejidos, es decir, de que existe una coherencia entre la macrocirculación y la microcirculación (Ince, 2015) . Esto ha hecho posible monitorizar parámetros macrocirculatorios, de mayor facilidad técnica que los microcirculatorios, y asumirlos como un reflejo de estos últimos. Como resultado, la mayor parte de los estudios que valoran fluidoterapia en estados choque se enfocan en la respuesta del volumen sistólico (VS) y/o el gasto cardíaco (GC) (Martin & Bassett, 2019; Monnet et al., 2023). No obstante, ambos tipos de choque difieren de forma significativa en su fisiopatología; el choque hipovolémico es un problema de predominio macrocirculatorio y el choque séptico microcirculatorio. De ahí que la evaluación exhaustiva de las variables macrohemodinámicas derive en muchas acciones terapéuticas acertadas en el choque hipovolémico mientras que en el choque séptico corren el riesgo de ser confusoras (Kattan et al., 2020). Si los objetivos de la reanimación no están claros, la prescripción correcta de la droga no es posible y la valoración de la respuesta se vuelve, por razones obvias, totalmente problemática.

En las últimas dos décadas se comenzó a tomar consciencia de los riesgos de esta dosificación incorrecta de los fluidos en los pacientes críticos. Gran cantidad de estudios encontraron la correlación entre los balances positivos de líquido y más días de ventilación mecánica asistida (VMA), mayor incidencia de lesión renal aguda (LRA), mayor estancia en las unidades de cuidados intensivos y mayor mortalidad (Mourik et al., 2019; Vincent et al., 2006; J. Zhang et al., 2019) . De aquí nació un nuevo enfoque en el uso de la fluidoterapia en los estados de choque, que coloca la sobrecarga de volumen en el centro de atención.

Se intenta así encontrar un balance entre los riesgos asociados a una subreanimación por poco aporte de fluidos en las primeras etapas de los estados de choque y aquellos derivados de una sobrecarga hídrica en etapas más tardías (O'Connor & Prowle, 2015). Esta estrategia considera cuatro etapas en el proceso de reanimación: resucitación, optimización, estabilización y evacuación, y se conoce con el nombre de "ROSE" (Malbrain et al., 2018).

Este nuevo paradigma continúa actualizándose conforme nuevas técnicas de análisis microcirculatorio aparecen y hacen cada vez más evidente que muchos de nuestros métodos usuales de valoración de respuesta a la fluidoterapia son subóptimos en condiciones inflamatorias sistémicas severas. Aquí se intersecan múltiples factores que perpetúan esta condición mórbida, incluyendo liberación de mediadores vasodilatadores, aumento en la filtración capilar con el subsecuente edema tisular, degradación del glicocálix endotelial con aumento en la adherencia leucocitaria y promoción de un ambiente protrombótico (Miranda et al., 2016) . Es decir, la disfunción de la microcirculación se caracteriza por facilitar el paso de un ultrafiltrado cargado de citoquinas hacia los tejidos, lo que contribuye a su disfunción. Teniendo esto en mente, podemos plantear que cualquier estrategia de fluidoterapia utilizada para la reanimación debería contemplar no solo las propiedades farmacocinéticas relacionadas con el poder de expansión plasmática de las diferentes soluciones, sino también el impacto derivado de sus propiedades cualitativas en los siguientes factores:

- inflamación;
- función endotelial;
- función linfática;
- reología y
- medio interno.

La fluidoterapia ideal entonces no es aquella que más sube la presión arterial media (PAM) o mejora el GC, sino la que promueve un aumento en la densidad capilar funcional (DCF; densidad de capilares permeables y perfundidos) mediante un restablecimiento de la función endotelial y una atenuación del microambiente inflamatorio. Esto permite disminuir la filtración de líquido a los tejidos, mantener una adecuada entrega de nutrientes y aclaramiento de desechos celulares a la vez que limita la distorsión de la citoarquitectura por edema y la exposición prolongada de las células a las citoquinas inflamatorias. Idealmente también debería contrarrestar el edema y contribuir a optimizar el medio interno del paciente en todo este proceso. La importancia de este “rescate” de la microcirculación en contraposición con el rescate de la macrocirculación es parte de lo que se pretende lograr con este trabajo. Para lograr este objetivo se realizará primero una descripción exhaustiva de las diferentes propiedades de los fluidos y en una segunda parte se plantearán las repercusiones prácticas de las mismas a la hora de la aplicación de la resucitación mediante un esquema ROSE.

Propiedades Farmacocinéticas de los Fluidos de Reanimación

El enfoque se realizará sobre las soluciones exclusivamente accesibles en nuestro medio: solución salina al 0.9% (SS al 0.9%), solución electrolítica balanceada (SEB), solución de albúmina al 20%, soluciones de HCO_3^- y soluciones hipertónicas de NaCl. A continuación se ampliará sobre algunas de sus características farmacocinéticas más importantes, resumidas en la Tabla 1:

1. SS al 0.9%: Levemente hipertónica, con una concentración suprafisiológica de cloruro (154 meq/L vs 100 mEq/L en el plasma) y un pH ácido alrededor de 5. En las últimas décadas se ha alertado sobre potenciales efectos adversos derivados de su exceso de Cl^- , incluyendo acidosis metabólica hiperclorémica, vasoconstricción renal y aumento en el riesgo LRA (Yunos et al., 2012). Tras la infusión de un bolo intravenoso alcanza el equilibrio aproximadamente a los 30 min, momento en que la fracción del volumen administrado que se mantiene en el intravascular cae al 20% por redistribución intersticial (Hahn, 2020). Es decir, en sujetos sanos, posterior a un bolo de 500 ml, solo se mantienen 100 ml en el intravascular a los 30 min. Tiene una vida media de aproximadamente 110 min, con un retraso en la excreción renal en comparación con las soluciones balanceadas secundario al aumento en la liberación de hormona antidiurética por su hipertonicidad y por una disminución en el flujo renal cortical, que se plantea es consecuencia de sus altas concentraciones de Cl^- (Chowdhury et al., 2012).
2. SEB: Es producida por la CCSS. Tiene una acidez menor que la SS al 0.9% por la adición de base en forma de acetato. Su principal ventaja teórica sobre la SS al 0.9% es que no provoca acidosis hiperclorémica y más bien tiende a elevar el pH. Esto solo sucede si el acetato es metabolizado mediante fosforilación oxidativa en el corazón, músculo, hígado y riñón, proceso por el cual se genera bicarbonato por la anhidrasa carbónica en la mitocondria (Pfortmueller & Fleischmann, 2016). Esto indica que su poder alcalinizante

depende de la capacidad oxidativa del organismo, que puede estar muy comprometida en condiciones de inflamación sistémica severa (Norbert Gellerich et al., 2002). Si bien en la literatura se describen muchas soluciones balanceadas, en la CCSS no contamos con ninguna de las comercializadas internacionalmente (como Lactato de Ringer o Plasma-Lyte). Su alta concentración de K^+ puede aumentar la kalemia, lo que no sucede con Plasma-Lyte o lactato de Ringer que tienen menores concentraciones de este ion, similares a las del plasma. De esta forma, la literatura que indica que las soluciones balanceadas no provocan hiperkalemia como la SS al 0.9% no aplica para la SEB (Hayes, 2019). Lo anterior limita significativamente su uso en condiciones de LRA con tendencia a la hiperkalemia, algo muy frecuente en los estados de choque. La farmacocinética de las soluciones balanceadas comerciales es muy similar a la del NaCl al 0.9%, aunque se considera que tienen un 10% menos de poder de expansión por su menor concentración de NaCl, que induce una excreción renal más rápida. Su vida media es de aproximadamente 40 min (Hahn, 2020).

3. Solución de NaCl al 7.5%: Ha sido ampliamente estudiada en reanimación temprana del choque hemorrágico (Rocha-e-Silva & Poli de Figueiredo, 2005). A nivel institucional requiere prepararse con NaCl al 4M, lo cual es una desventaja importante. Su principal ventaja por otro lado es que permite resucitación de bajo volumen, que consiste en la administración de una dosis menor de solución para lograr un efecto macrohemodinámico igual o mayor que con una solución isotónica. Su elevada concentración de Na^+ promueve la movilización de fluido del intracelular hacia el extracelular, haciendo su poder de expansión plasmática 4 veces mayor que la SS al 0.9%. Entonces un bolo de 250 ml de esta solución provoca una expansión plasmática de aproximadamente 200 ml a los 30 min; el doble de lo que se logra con un bolo de 500 ml de NaCl al 0.9%. Esto puede disminuir la tendencia a los balances positivos en los pacientes críticos. Entre sus efectos adversos se

encuentran el incremento rápido de la natremia y la posibilidad de hiperkalemia por su alta tonicidad, que genera arrastre osmótico de este ion al extracelular (Drobin & Hahn, 2002).

La dosis usual en contexto de resucitación es de 4 ml/kg (Pfortmueller & Schefold, 2017).

4. Solución de HCO₃ al 4.2%: A pesar de que el bicarbonato cayó en desuso como método de reanimación por sus resultados controversiales en estados de choque con acidosis láctica, el estudio BICAR-ICU demostró que el uso temprano de bolos de aproximadamente 200 ml (en promedio 500 ml en las primeras 24 h) podía disminuir la mortalidad y necesidad de diálisis en pacientes con LRA estadio II-III. El estudio no fue planteado con el objetivo de reanimación específicamente, pero sí había un gran porcentaje de pacientes en choque séptico y hemorrágico (Jaber et al., 2018). Los bolos utilizados no fueron estandarizados por peso, sin embargo rondaban los 3-4 ml/kg, que es también la dosis actualmente recomendada para realizar pruebas con volumen en los pacientes con choque (Aya et al., 2017). Su elevada osmolaridad permite una expansión intravascular dos veces mayor que con la SS al 0.9%, lo cual la convierte en una opción conveniente para pacientes con choque y LRA. Con bolos en este rango el aumento del GC en pacientes respondedores es más rápido que con la SS al 0.9% (Fang et al., 2008).

5. Albúmina al 20%: Único coloide del que se dispone en la institución. Ampliamente utilizado en el síndrome hepatorenal con muy buenos resultados, por lo que sus efectos beneficiosos se han intentado reproducir en pacientes en estado de choque séptico e hipovolémico. Su principal desventaja es su precio elevado en comparación con los cristaloides. Aunque su persistencia en el plasma depende de la permeabilidad capilar y el retorno linfático, en general su capacidad de expansión plasmática es de 11 ml/g de albúmina administrada, independientemente de la dilución utilizada (Lamke & Liljedahl, 1976). Para el caso de la albúmina al 20% correspondería a dos veces el volumen administrado, tanto en pacientes sépticos como sanos. La vida media de expansión

plasmática es de aproximadamente 5-6 h en sujetos sanos, pero disminuye conforme se acrecienta el grado de inflamación sistémica por aumento en el escape transcapilar (Margaron & Soni, 2004). Este líquido adicional proviene predominantemente del intersticio ya sea por reabsorción directa a nivel capilar o por aumento del retorno linfático.

La última opción parece más plausible pues la linfa contiene aproximadamente 40% de la concentración de albúmina plasmática, lo que explicaría la persistencia de la albúmina administrada a nivel intravascular hasta de un 60-70% a las 6 h, incluso en paciente inflamados (Hahn et al., 2019). En nuestro medio es frecuente encontrar diluciones de 20 g (2 frascos) en 500 ml de SS al 0.9%, lo cual resulta en una solución hipooncótica de albúmina al 3.3% que se retiene en el intravascular solo entre 30-40% del volumen administrado. La dilución de 20 g en 250 ml resulta en una solución isoncótica al 5.7%, que se retiene aproximadamente 60% del volumen administrado. De esto se concluye que diluir la albúmina solo aporta mayor volumen al intersticio sin ningún beneficio clínico adicional; la administración de la misma cantidad sin diluir expande el intravascular a la misma razón y con la ventaja de disminuir el volumen intersticial (Zdolsek & Hahn, 2022).

Tabla 1

Principales características de los fluidos de reanimación disponibles en la CCSS

Fluidos de reanimación	Composición (mEq/L)	Preparación	Ventajas	Desventajas
SS al 0.9%	Na ⁺ 154 Cl ⁻ 154	No requiere	Alta disponibilidad Múltiples volúmenes de presentación	Tendencia a provocar acidosis metabólica e hiperkalemia
NaCl al 7.5%	Na ⁺ 1252 Cl ⁻ 1252	80 ml de NaCl al 4M en 200 ml de SS al 0.9% (7.3%)*	Inmunomodulación Protección endotelial Resucitación de bajo volumen	Requiere preparación Uso restringido a etapas muy tempranas del choque hemorrágico
NaHCO₃	Na ⁺ 500 HCO ₃ ⁻ 500	4.2% (Hipertónica): 100 ml de NaHCO ₃ al 8.4% (10 ampollas) en 100 ml de dextrosa al 5% **	Disminuye probabilidad de soporte renal en LRA Resucitación de bajo volumen	Requiere preparación
	Na ⁺ 140 HCO ₃ ⁻ 140	1.2% (Isotónica): 140 ml de NaHCO ₃ al 8.4% (14 ampollas) en 1L de dextrosa al 5%	Útil en hiperkalemia y acidosis metabólica hiperclorémica	
SEB	Na ⁺ 140 Cl ⁻ 103 K ⁺ 10 Ca ⁺² 5 Mg ⁺² 3 Acetato 55 mOsm/L	No requiere	Disminuye la acidosis al contener una base en forma de acetato Muy útil en pérdidas gastrointestinales bajas	Alta concentración de K ⁺ limita su utilidad en hiperkalemia Aporte de calcio en choque séptico puede empeorar el pronóstico
Albúmina	20g / 100 ml (20%) Fracos de 50 ml	Solución al 5.7%: 2 frascos de albúmina al 20% en 250 ml de SS al 0.9%	Inmunomodulación Protección endotelial Resucitación de bajo volumen	Precio muy elevado en comparación con cristaloides

*Bolo estándar de 4 ml/kg en un paciente de 70 kg

**Bolos de 200 ml es en promedio lo que se utilizó en el estudio BICAR-ICU que demostró disminución de la morbilidad en pacientes con LRA

Propiedades Cualitativas de los Fluidos de Reanimación

Inmunomodulación

La albúmina y las soluciones hipertónicas de NaCl son las que más se han propuesto que poseen efectos inmunomoduladores. Con respecto a la albúmina, estos se deben a su capacidad antioxidante (Roche et al., 2008), que contribuye hasta un 70% de la actividad de captación de radicales libres del plasma. Se une a metales como el cobre y hierro mediante su extremo amino terminal, lo que limita la formación de especies reactivas de O₂ (ROS) inducida cuando estos interactúan con el peróxido de hidrógeno (reacción de Fenton). Además, su residuo de cisteína 34 se oxida directamente por radicales hidroxilo, inactivándolos. También es capaz de reaccionar con el ácido hipocloroso generado en el estallido respiratorio de los neutrófilos, limitando la acción tóxica del mismo (Halliwell, 1988). Su mayor translocación al intersticio durante condiciones inflamatorias se cree que es beneficioso pues es en este sitio donde hay mayor producción de ROS y la captación de estos por esta molécula contribuye a limitar el daño tisular.

Otros efectos adicionales que contribuyen a su acción antiinflamatoria es su unión a gran cantidad de antibióticos, que en condiciones de hipoalbuminemia aumentan su volumen de distribución y su excreción, lo que puede disminuir su efecto terapéutico y/o aumentar su toxicidad. Este último efecto es particularmente relevante para la amikacina, ya que la hipoalbuminemia se ha identificado como uno de los principales determinantes de nefrotoxicidad por este fármaco (Vincent et al., 2016).

Con respecto a la solución salina al 7.5%, la exposición de los neutrófilos a la hipertonicidad genera una deshidratación aguda que promueve la liberación de ATP al medio extracelular. Este es degradado a adenosina y mediante efectos autocrinos inducidos por el receptor A_{2a} promueve su inhibición. Lo anterior es particularmente efectivo para disminuir la probabilidad de respuesta inflamatoria sistémica que puede verse

posterior a hemorragias masivas y el efecto inmunomodulador se pierde si esta ya está muy instaurada. También se ha visto que su acción antiinflamatoria se ve comprometida si el paciente ha recibido cristaloides isotónicos de previo (Junger et al., 2012), por lo que su uso debe ser de instauración muy temprana. Esto último probablemente se debe a que tanto la SS al 0.9% como las soluciones balanceadas (principalmente lactato de Ringer) se han asociado con un incremento en la activación neutrofilica en modelos experimentales de choque hemorrágico (Rhee et al., 1998).

Si estas propiedades inmunomoduladoras son traslapables a las soluciones hipertónicas de bicarbonato no puede afirmarse categóricamente, porque los estudios que las exploran son específicamente con soluciones de NaCl. Lo que sí es cierto es que muchos de estos beneficios se cree que provienen de esta deshidratación aguda osmótica, algo que podría depender más de la osmolaridad que de la sal que se escoja.

Por último, una desventaja que podríamos plantear de la SEB es que contiene Ca^{+2} , cuya administración puede provocar un tipo de inmunomodulación pero negativa. A esto se refiere su potencial estimulación del inflammasoma NLRP3, que aumenta la liberación de IL- 1β (Rossol et al., 2012) y de vías dependientes de la activación de la quinasas dependientes de calcio-calmodulina. En modelos animales de sepsis, la estimulación de estas vías de calcio-calmodulina mediante la administración de calcio parenteral puede exacerbar la fuga capilar y el daño orgánico, algo que parece tener relevancia clínica en seres humanos también (Collage et al., 2013). Esto debería considerarse a la hora de administrar altas dosis de esta solución en condiciones inflamatorias severas.

Función Endotelial

La degradación del glicocálix es un evento muy temprano y frecuente en el choque séptico. Es consecuencia de la degradación enzimática por metaloproteinasas (MMP), heparinasas y hialuronidasas, inducidas por ROS y citoquinas como IL- 1β y TNF-alfa. Las

repercusiones principales de esto son aumento de la permeabilidad capilar, incremento en la adherencia leucocitaria al endotelio, procoagulabilidad, disregulación del tono vasomotor y pérdida de la reactividad vascular. Debido a esto es de vital importancia no provocar mayor lesión con la fluidoterapia, lo cual ocurre cuando altos volúmenes se administran en tiempos muy cortos. Las elevaciones de péptido atrial natriurético que se asocian con esta estrategia promueven también la degradación del glicocálix por mecanismos aún no muy bien dilucidados (Becker et al., 2010).

Por otro lado, la albúmina ha demostrado tener efectos protectores sobre el endotelio, ya que transporta esfingosina 1-fosfato que inhibe la actividad de las MMP y captura ROS, que son uno de los principales estimuladores de estas enzimas (Aldecoa et al., 2020; Villalba et al., 2021). Estos mecanismos podrían ser responsables de la marcada disminución en la filtración capilar que se observa cuando se exponen células endoteliales a este coloide, en contraposición a los cristaloides (Jacob et al., 2006). Asimismo, la administración de hasta 6 ml/kg de albúmina al 20% en sujetos sanos no se ha asociado a elevación en los niveles de sindecano-1, un marcador de daño del glicocálix endotelial, en comparación con los bolos de 30 ml/kg de solución salina en un tiempo similar, que sí los elevan (Bihari et al., 2019). No se cuenta aún con estudios grandes en pacientes críticamente enfermos que valoren marcadores de lesión endotelial con los diferentes tipos de fluidos, por lo que esta ventaja sigue siendo aún teórica.

Respecto a las soluciones hipertónicas, la exposición de células endoteliales a medios hipertónicos produce una activación de la kinasa de adhesión focal FAK, cuya señalización genera una disminución en la permeabilidad capilar. El mecanismo propuesto es el reforzamiento de las uniones adherentes por un aumento en la expresión de la E-cadherina y en la polimerización de la actina (Quadri et al., 2003). Además, la disminución del edema endotelial por efecto osmótico aumenta el diámetro del lumen capilar, lo cual

podría traducirse en aumento de la DCF. Lo anterior se vería también potenciado por su efecto de vasodilatación arteriolar, cuyo mecanismo aún no es claro (Strandvik, 2009). De la misma forma que como se dijo en la sección de efectos inmunomoduladores, esto ha sido predominantemente descrito con soluciones hipertónicas de NaCl y si la hipertonicidad con bicarbonato tiene el mismo efecto es una hipótesis atractiva que requiere todavía confirmación.

Función Linfática

La DO_2 depende tanto de la convección sanguínea como de la difusión del gas. La difusión va a ser proporcional al área disponible e inversamente proporcional a la barrera que separa los dos compartimentos. El área disponible aumenta conforme aumenta la DCF y la segunda cuando incrementa el edema intersticial, resaltando una de las consecuencias más perjudiciales del exceso de fluidos (De Backer et al., 2010; O'Connor & Prowle, 2015).

En sujetos sanos, la natriuresis por presión y el flujo linfático limitan el edema. Si alguna de estas funciones se ve comprometida, la probabilidad de edema se incrementa significativamente. La premisa más importante entonces es que si tras administrar un fluido la expansión intravascular es menor que el volumen administrado, parte del fluido administrado se retuvo en el espacio intersticial. El efecto será más prominente entre más comprometida se encuentre la función renal. Con estrategias así podríamos estar mejorando la convección sanguínea, pero sacrificando una adecuada difusión. Por el contrario, si la expansión plasmática es mayor que el volumen administrado, se infiere que hubo una optimización tanto de la convección como de la difusión, pues el volumen extra de expansión proviene predominantemente del espacio intersticial (Zdolsek & Hahn, 2022).

En condiciones de choque, sin embargo, la farmacocinética de los fluidos es muy variable y su retención intravascular se vuelve "contexto" dependiente. Si la presión hidrostática capilar es baja, la filtración disminuye y por ende más cantidad del volumen

administrado se mantiene en el intravascular (Tatara, 2016). Este efecto se pierde si el fluido se administra a una tasa mayor a los 40 ml/min, debido al aumento súbito de la presión hidrostática que promueve una rápida movilización de fluido al intersticio. Esto provoca disrupción de la matriz extracelular, aumentando su distensibilidad y limitando el retorno linfático (Hahn et al., 2016).

En caso de hipovolemia, los bolos de cristaloides de aproximadamente 4-5ml/kg a una tasa menor a 40 ml/min probablemente logren mejorar la convección capilar sin comprometer el retorno linfático (Hahn, 2020). Por otro lado, las soluciones hipertónicas y/o hiperoncóticas pueden aumentarlo (Brace & Power, 1983). La diferencia es que las soluciones hipertónicas lo hacen a través de movilización de líquido del compartimento intracelular al intersticial, lo que incrementa la presión hidrostática del intersticio y por ende el flujo linfático. No obstante, siempre hay un aumento del líquido intersticial con este mecanismo, lo que resalta su uso predominantemente en choque hemorrágico. Aquí el edema suele ser intracelular por disminución en la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa y la pérdida de líquido es tanto del compartimento intravascular como intersticial (Shires et al., 1972). La albúmina hiperoncótica por su parte promueve el reclutamiento intersticial tanto por reabsorción directa en el capilar como por aumento directo del flujo linfático, por mecanismos poco claros. Este reclutamiento, confirmado por las observaciones clínicas de que la albúmina al 20% incrementa el volumen plasmático al doble del volumen administrado, contradice las observaciones teóricas de Woodstock et al. (2012) sobre la regla de “no reabsorción” a nivel capilar del modelo de Starling Revisado (Hahn et al., 2020). Dos observaciones son rescatables sobre este modelo; la primera es que acentúa la importancia de la presión oncótica plasmática en la atenuación de la filtración capilar elevada que predecía el modelo tradicional, al ser contrarrestada no por la presión oncótica intersticial sino por la del subglicocálix, que es mínima (Woodcock & Woodcock, 2012). Si

esto es correcto, elevar la presión oncótica mediante la administración de albúmina puede tener un efecto significativo en contrarrestar la filtración capilar elevada en los estados de choque séptico. Una disminución en la filtración a una tasa de retorno linfático constante va a elevar el volumen intravascular por movimiento intersticial. Y si es el caso de que la albúmina se escape al espacio intersticial, esto no promovería edema porque el modelo predice que las proteínas no se retienen en el subglucocálix. La segunda observación es que en los capilares fenestrados de la mucosa gastrointestinal y el riñón, no se cumple esta regla de “no reabsorción” (Woodcock & Woodcock, 2012) y estos son dos órganos cuya descongestión puede contribuir significativamente en lograr una evolución clínica satisfactoria.

En el choque séptico, el pico de citoquinas altera la configuración de los proteoglicanos de la matriz extracelular, lo que promueve desde etapas tempranas una disminución marcada de la presión intersticial. A este fenómeno se atribuye gran parte del aumento en la filtración capilar en los estados de sepsis, mientras que el incremento de la permeabilidad capilar parece tener una contribución mucho menor (Reed & Rubin, 2010). Además, la propulsión linfática se encuentra disminuida en condiciones de sepsis, en contraposición a los estados de hipovolemia, donde se encuentra aumentada (Johnston et al., 1987). Debido a esto, a pesar de la caída de las presiones hidrostáticas capilares, la negativización de las presiones intersticiales permite que la filtración capilar incluso aumente respecto a las condiciones normales. Como resultado, en el choque séptico, tanto la convección como la difusión de O_2 se ven muy afectadas desde estadios iniciales. De aquí deriva lo racional del uso de albúmina al 20% en este tipo de choque, pues su capacidad de aumento de la presión hidrostática capilar mediante reclutamiento intersticial tiene el potencial de mejorar conjuntamente convección y difusión.

Por la misma razón, la infusión de soluciones salinas debe ser muy juiciosa y guiada. Conforme aumenta la severidad de la inflamación, las alteraciones microcirculatorias cada vez son mayores, al mismo tiempo que se compromete la función oxidativa mitocondrial. Como resultado, continuar intentando aumentar la DO_2 puede ser fútil y la atenuación del microambiente inflamatorio y de la lesión endotelial se vuelve prioritario. Dado que las citoquinas predominantemente a nivel intersticial son las responsables de esta fisiopatología, disminuir su producción o aumentar su aclaramiento debe ser la prioridad. Si bien los antibióticos son la principal estrategia para esto, el único fluido hasta el momento que tiene efectos inmunomoduladores y que mejora el flujo linfático sin aumentar el espacio intersticial es la albúmina hiperoncótica.

Reología

En casos de choque hemorrágico, la hemodilución isovolémica no se asocia a compromiso en la DO_2 . La caída de la viscosidad sanguínea disminuye las resistencias vasculares periféricas (de acuerdo con la Ley de Poiseuille) lo que reduce la poscarga del ventrículo izquierdo (Meßmer et al., 1973). Todo esto se traduce en mayor flujo a nivel capilar. Dado que es necesario mantener la euvolemia para conseguir este efecto, los cristaloides requieren administrarse a razón de 1.6 veces la pérdida sanguínea, lo que podría ya comprometer la coagulación por hemodilución y lesión endotelial (Tatara, 2016) .

El aporte de coloides es particularmente útil en este contexto para limitar el volumen administrado. Una dilución isoncótica de albúmina de 40 g en 500 ml de SS al 0.9% podría ser efectiva para lograr una hemodilución isovolémica por cada litro de sangre perdido. No obstante, cuando la hemorragia ya provoca una pérdida de la masa eritrocitaria >50-60%, la disminución en las fuerzas de cizalla por pérdida de la viscosidad sanguínea sí compromete la liberación de óxido nítrico (NO) endotelial. Solo en este punto es donde el aumento de la viscosidad mediante la transfusión de GRE es necesario para mejorar la

DO₂ y la DCF, al reestablecer estas fuerzas de cizalla (Salazar Vázquez et al., 2009; Zimmerman et al., 2017).

En el choque séptico, la disfunción endotelial es temprana, por lo que este efecto de liberación de NO puede estar comprometido y no está claro qué nivel de hemodilución se torna perjudicial. Aunado a esto, la transfusión de glóbulos rojos empacados (GRE) en estos escenarios puede incluso empeorar el tránsito capilar ya que el aumento de la viscosidad no es capaz de disminuir la resistencia arteriolar y más bien la poca deformabilidad de los GRE promueve la agregación eritrocitaria y plaquetaria (Weisel & Litvinov, 2019). Esto resultaría en microtrombosis y pérdida de la DCF. Lastimosamente el efecto de los GRE en la microcirculación en sepsis ha sido poco estudiado, con resultados muy heterogéneos. Hasta el momento los estudios que han arrojado resultados positivos sobre la DCF han sido con GRE leucorreducidos solamente, lo cual, se cree, disminuye la probabilidad de adhesión endotelial (Donati et al., 2014; Sakr et al., 2007). Probablemente esto esté relacionado con la alta carga citoquímica que contienen los eritrocitos, incluso en sujetos sanos (Karsten et al., 2018). La albúmina por otro lado se ha visto que disminuye la agregabilidad eritrocitaria, lo que podría ayudar a contrarrestar este efecto (Reinhart & Nagy, 1995).

Medio Interno

Con respecto al estado ácido base y las alteraciones hidroelectrolíticas, las soluciones de NaHCO₃ al 4.2% aumentan el pH y disminuyen la kalemia, tanto por incremento en la excreción renal como por redistribución del K⁺ al intracelular (Giebisch et al., 2017). Ambos efectos son los que se han asociado a menor necesidad de soporte renal en los pacientes reanimados de esta forma. Las soluciones isotónicas de NaHCO₃ (al 1.3%) tienen aún más potencial de disminución de la kalemia debido a que no generan arrastre osmótico de K⁺ del intra al extracelular, como sí sucede con cualquier solución

hipertónica, ya sea de bicarbonato o de NaCl (Blumberg et al., 1992). El impacto de estas soluciones sobre el ácido-base y la kalemia es significativamente mayor en los pacientes con acidosis hiperclorémica, que representa siempre un déficit de bicarbonato, ya sea por pérdida y/o poca regeneración renal o por pérdida gastrointestinal. Las acidosis de brecha aniónica aumentada en cambio, son consecuencia de una mayor acumulación de ácidos orgánicos, por lo que reponer la base es de poca ayuda si este proceso continúa (Toledo Maciel et al., 2012). En la LRA temprana, la acidosis es predominantemente hiperclorémica por disminución en la producción de amonio y una alcalinización temprana durante la resucitación puede cambiar el pronóstico de algunos de estos pacientes (Jaber et al., 2018).

Las soluciones de NaCl impactan el pH por su alta carga de cloruro que se ha asociado al desarrollo acidosis metabólica hiperclorémica, lo cual a su vez promueve hiperkalemia (Hayes, 2019). La SEB por otra parte contrarresta la acidosis al contener acetato sin embargo aumenta la kalemia, un factor muy limitante a la hora de su uso en estos escenarios de choque. Por último, el efecto de la albúmina hiperoncótica sobre el pH o los electrolitos es mínimo (Bellomo et al., 2006).

Estrategia “ROSE”

Resucitación

Corresponde al primer abordaje del paciente con choque, donde los fluidos son la herramienta terapéutica más accesible para disminuir la probabilidad de hipoperfusión secundario a la disminución de la PAM. Se considera que la disminución por debajo de 65 mm Hg ya compromete el flujo en órganos vitales (cerebro, corazón y riñón principalmente) al ser este el límite inferior usual del rango de autorregulación en estos órganos. Este valor proviene predominantemente de estudios en personas sanas sin embargo en condiciones patológicas estos límites pueden variar considerablemente de acuerdo con las comorbilidades del paciente y la causa del choque. Si es distributivo, el rango de autorregulación es mucho más variable y suele ser más estrecho. A pesar de esto, en esta etapa la administración rápida de vasopresores y fluidos es recomendada, guiada predominantemente bajo esta premisa de evitar la isquemia en órganos vitales (Leone et al., 2015). Dado que la PAM de 65 mm Hg es una aproximación muy general, individualizar con parámetros clínicos como el tiempo de llenado capilar (CRT, por sus siglas en inglés) y la diuresis cuando es posible, es imperativo. Respecto a esta última, en casos de choque hipovolémico un aumento de la misma se correlaciona muy bien con mejoría en la perfusión renal. En choque séptico, por otra parte, la diuresis se ve modulada por múltiples factores adicionales más allá de perfusión glomerular, por lo que su interpretación como parámetro microcirculatorio es más controversial (Hoorn, 2012).

La resucitación en casos de choque séptico e hipovolémico tiene diferencias muy marcadas como lo exigen sus fisiopatologías tan divergentes. Como resultado, la fluidoterapia no se puede aplicar por igual en estos dos escenarios. Se describirán brevemente las principales diferencias.

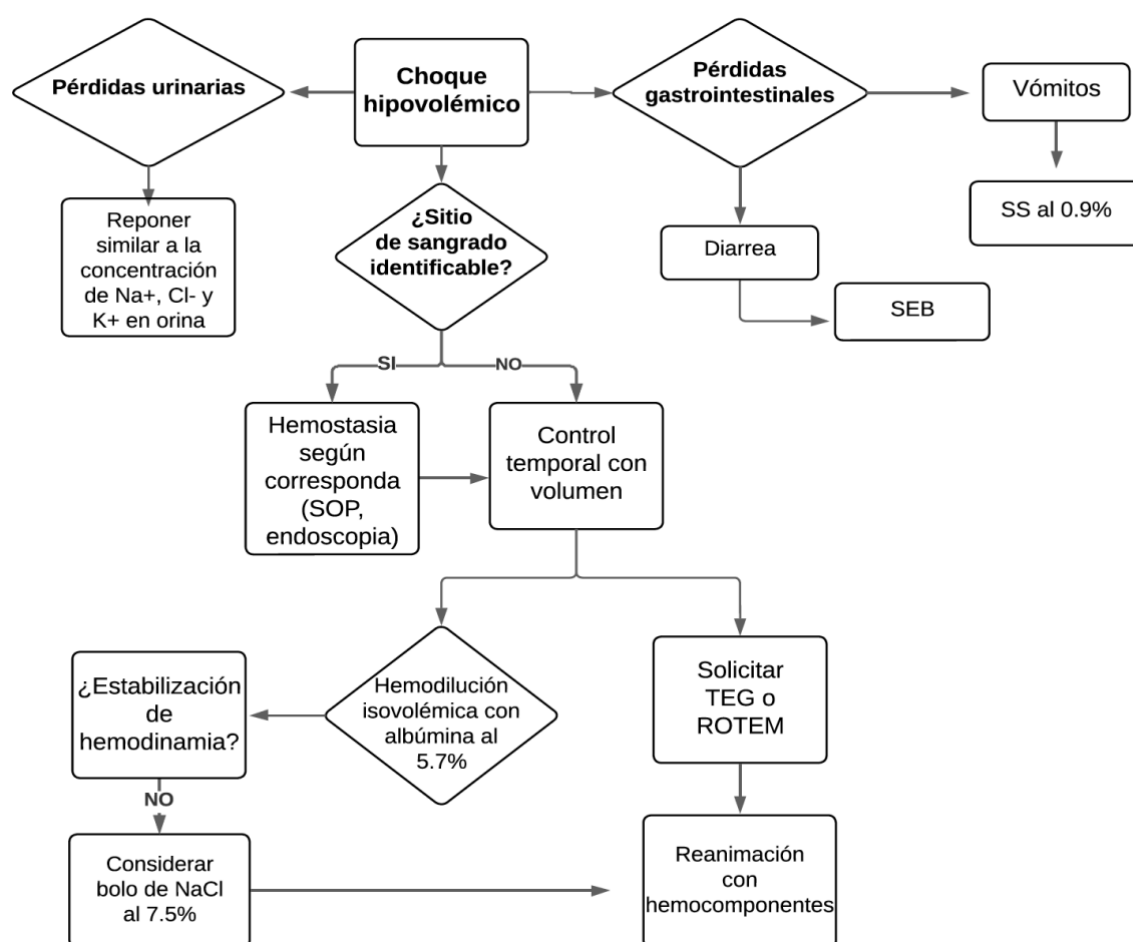
Choque hipovolémico: La limitación del volumen y la acidosis es vital para no inducir coagulopatía por hemodilución y disminución en la actividad de los factores de la coagulación, respectivamente (Moore et al., 2021). Esto no quiere decir que la fluidoterapia esté contraindicada si tomamos en cuenta que en dosis bajas los cristaloides más bien tienen efecto procoagulante (Ng et al., 2002) y una hemodilución moderada puede mejorar la perfusión capilar como se indicó anteriormente. La hipotensión “permissiva”, con resucitación de bajo volumen guiada por pH es la estrategia óptima para este fin, mientras se logra tener disponibilidad de hemocomponentes.

Por ejemplo, los bolos de 4ml/kg de NaCl al 7.5% en pacientes sin acidosis significativa, con riesgo de edema cerebral o de hipertensión intraabdominal, podrían conferir una ventaja clínica adicional, como es el caso en el trauma craneoencefálico, disfunción hepática severa o catástrofes abdominales. Siempre y cuando no haya una respuesta inflamatoria sistémica muy consolidada (Strandvik 2009, Junger 2012), su uso temprano puede disminuir la probabilidad de lesiones por isquemia-reperfusión, que a nivel esplácnico generan edema en la pared intestinal y aumentan el riesgo de hipertensión intraabdominal (Chimabucuro et al., 2014). Al ser esta la fase de reperfusión del choque hemorrágico muy oxidativa, la administración de albúmina también otorga valor agregado, no solo entonces por la reposición de las proteínas plasmáticas que se pierden con la hemorragia sino también por su alta capacidad antioxidante (Jacob et al., 2008). En este escenario la administración de una solución de albúmina al 5.7% sí resulta en una conducta terapéutica plausible, en contraposición al choque séptico. La disminución de la presión hidrostática capilar asociada al estado de choque permite que la mayoría de esta solución sea retenida en el intravascular y la eventual translocación al intersticio no representa un problema porque este compartimiento está también depletado cuando hay hipovolemia.

Si el choque ya está complicado con LRA y acidosis, serían preferibles los bolos de NaHCO_3 al 4.2%, o la infusión de una solución isotónica al 1.2% si se quiere un aporte más alto de líquido. La escogencia del fluido debe ir más allá de la cantidad, teniendo en cuenta estas propiedades cualitativas de cada uno (Figura 1).

Figura 1

Abordaje del choque hipovolémico en la fase de resucitación del esquema ROSE



Choque séptico: Aquí la recomendación es la administración temprana de vasopresores, desde la primera hora del choque, en conjunto con los fluidos (Levy et al., 2018). Si bien las guías de “Surviving Sepsis Campaign” recomiendan 30 ml/kg de cristaloides en las primeras 3h, ya se ha expuesto ampliamente en este trabajo cómo estos

altos volúmenes de cristaloides son probablemente lesivos para los proteoglicanos endoteliales y de la matriz extracelular y promueven balances positivos, con beneficio clínico marginal. Si el paciente no tiene pérdidas de líquido evidentes, la mayor parte del fluido no se ha perdido del organismo y se encuentra en el reservorio venoso (también llamado volumen “no estresado” en contraposición al “estresado” que sí contribuye al retorno venoso y al VCE) que aumenta por vasodilatación venosa o se ha translocado al intersticio por aumento de la filtración capilar.

Estos movimientos anómalos de líquidos entre los compartimientos corporales es algo que se corrige parcial o totalmente con la administración de los vasopresores. El aumento del tono, tanto venoso como arterial, incrementa el volumen estresado y disminuye la presión hidrostática capilar respectivamente (Gruartmoner et al., 2015). Por lo tanto, si hay estabilización de la hemodinamia con dosis bajas de norepinefrina es probable que el requerimiento de fluidos sea mínimo. No obstante, cuando se requieren dosis más altas de presores, estos fármacos pueden ocasionar una alteración microcirculatoria conocida como taponamiento, generada por vasoconstricción excesiva (Ince, 2015).

La vasoconstricción arteriolar excesiva cierra capilares, lo que compromete la difusión de O_2 al aumentar el “cilindro” de tejido que cada capilar debe suplir de oxígeno (De Backer et al., 2010). Adicionalmente, una disminución marcada del radio arteriolar disminuye el hematocrito capilar, un efecto generado por la distribución asimétrica de velocidades entre las distintas zonas del vaso sanguíneo, que son mayores en el centro que en la periferia. La aceleración desproporcionada de los eritrocitos que viajan en el centro del vaso al disminuir el lumen, en comparación con la aceleración de la sangre total, disminuye significativamente su concentración, en un proceso conocido como efecto Fahraeus. La caída del hematocrito resultante compromete la DO_2 (Boerma & Ince, 2010). En este contexto, la fluidoterapia puede contrarrestar estos efectos, al aumentar la

densidad de capilares perfundidos, disminuir las dosis de vasopresores y la vasoconstricción. Si esto se traduce en mejora de la DO_2 puede haber incluso una disminución de la vasoplejia por atenuación de la respuesta inflamatoria derivada de la isquemia tisular. Se ha visto que la suplementación con albúmina disminuye significativamente las dosis de los presores en comparación a solo reanimar con cristaloides (Caironi et al., 2014), algo que probablemente también esté relacionado a su atenuación del ambiente oxidativo; los ROS son capaces de oxidar la norepinefrina y la epinefrina, inactivándolas (Macarthur et al., 2000).

Para este tipo de choque se ha visto que la efectividad de la fluidoterapia es mayor en las primeras 24h de evolución, con respuestas microcirculatorias muy desligadas de la respuesta macrocirculatoria. En la literatura se indica que la escogencia de cristaloides vs. coloides no hace mucha diferencia pues ninguno ha demostrado tener una clara ventaja en morbimortalidad sobre el otro. Esta recomendación hay que tomarla con cautela, porque ningún estudio ha comparado directamente albúmina al 20% vs. cristaloides. El estudio SAFE se realizó con albúmina al 4%, que no tiene poder de reclutamiento intersticial pues se retiene en el intravascular solo el 60% del volumen administrado (Bihari et al., 2019; Zdolsek & Hahn, 2022).

El ALBIOS no fue planteado para reanimar con albúmina sino para ver si la corrección de hipoalbuminemia con albúmina al 20% mejoraba el pronóstico, pero ambos grupos fueron reanimados con cristaloides a juicio del médico tratante (Caironi et al., 2014). Por último, el estudio EARSS que tenía este propósito no fue publicado, por lo que sacar conclusiones categóricas del mismo no es posible. De igual forma, los análisis combinados de estos estudios parecen apuntar a que la albúmina sí tiene un beneficio en mortalidad sobre todo en los pacientes con mayor severidad de la respuesta inflamatoria sistémica (Vincent et al., 2016). Esta conclusión tiene un gran respaldo teórico si tomamos

en cuenta los múltiples aspectos de la disfunción microcirculatoria séptica que esta molécula impacta positivamente. En estos escenarios, comparar cristaloides vs. coloides es desestimar los fluidos como lo que son; drogas con diferentes indicaciones de acuerdo con el estado clínico del paciente.

Optimización

En esta etapa se describe la monitorización de parámetros macrocirculatorios, en busca de los posibles pacientes respondedores a volumen. Dado que ya está comprobado que un aumento de la PAM posterior a un bolo de fluidos no se traduce necesariamente en mayor perfusión capilar (Leone et al., 2015), actualmente se aboga por monitorizar el VS y/o el GC, asumiendo que el ventrículo izquierdo se encuentra en la región llamada “precarga dependiente” de la curva de Frank Starling (Monnet et al., 2023). Este enfoque convectivo de igual forma asume que existe coherencia hemodinámica absoluta y por ende sufre parcialmente de las mismas deficiencias que la PAM en predecir aumento de la DO_2 . Se han descrito para este fin:

Pruebas volumétricas: Se realizan administrando un bolo de cristaloides o coloides de 300-500 ml o mediante la “autotransfusión” de un volumen similar con la prueba de levantamiento pasivo de piernas. Se establece una respuesta positiva cuando ocurre un aumento del 15% del GC, que puede monitorizarse ya sea mediante análisis del contorno de la onda de pulso o mediante parámetros ecocardiográficos como la integral velocidad-tiempo (VTI), un parámetro subrogado del VS. El inconveniente de las pruebas con bolos es que la respuesta se establece retrospectivamente y si el paciente no es respondedor puede ya tener efectos adversos derivados de la hipervolemia y/o el aumento de la presión venosa central (PVC).

Para evitar esto, se han planteado pruebas con “mini” bolos de 100 ml de coloide, estableciendo un 5% de aumento del GC como valor de corte para identificar a los

respondedores a volumen. Estos cambios tan pequeños requieren monitorización invasiva del GC ya que la detección de aumentos tan sutiles con la VTI muchas veces no es posible (Monnet et al., 2023).

Si la obtención de la VTI no es factible por ventanas cardíacas subóptimas, se puede también monitorizar el tiempo de flujo carotídeo corregido (tFCC), cuyos cambios son directamente proporcionales al GC. Un incremento del tFCC $> 7-10$ ms posterior a la prueba con volumen sugiere una adecuada respuesta (Beier et al., 2020; Kenny, 2022). Otros estudios han determinado que la especificidad aumenta si se utiliza como criterio un incremento $> 25\%$ respecto al basal (Jalil et al., 2018), lo cual es un aumento muy significativo en comparación con el criterio de 10 ms. El tFCC se debe corregir con la fórmula de Bazett: (tiempo sistólico / $\sqrt{\text{tiempo de ciclado}}$) para estandarizar por los cambios en la frecuencia cardíaca, como se explica en la Figura 2. Esta técnica de monitorización del flujo carotideo tiene la ventaja de ser un vaso muy accesible y las mediciones no conllevan mucha complejidad técnica. La principal desventaja es que los valores de corte aún no están muy bien definidos por lo que se recomienda su uso solo en condiciones de recursos limitados, necesidad rápida de monitorización o dificultades en obtener VTI.

Relaciones corazón-pulmón: Consiste en la monitorización de la variabilidad del diámetro de la vena cava inferior (VCI), el VS (VVS) y/o la presión de pulso (VPP) inducidos por los cambios de presión intratorácica en pacientes con VMA controlada. Su base teórica consiste en que en condiciones de precarga insuficiente el efecto diferencial de la presión positiva sobre ambos ventrículos se hace más evidente. Durante la inspiración, el aumento de la presión intratorácica reduce la poscarga y aumenta el VS del ventrículo izquierdo, pero tiene los efectos contrarios sobre el ventrículo derecho. Esta caída del VS del ventrículo derecho se manifestará como una disminución del VS izquierdo hasta algunos latidos después, por el tiempo de tránsito capilar pulmonar. Se hace

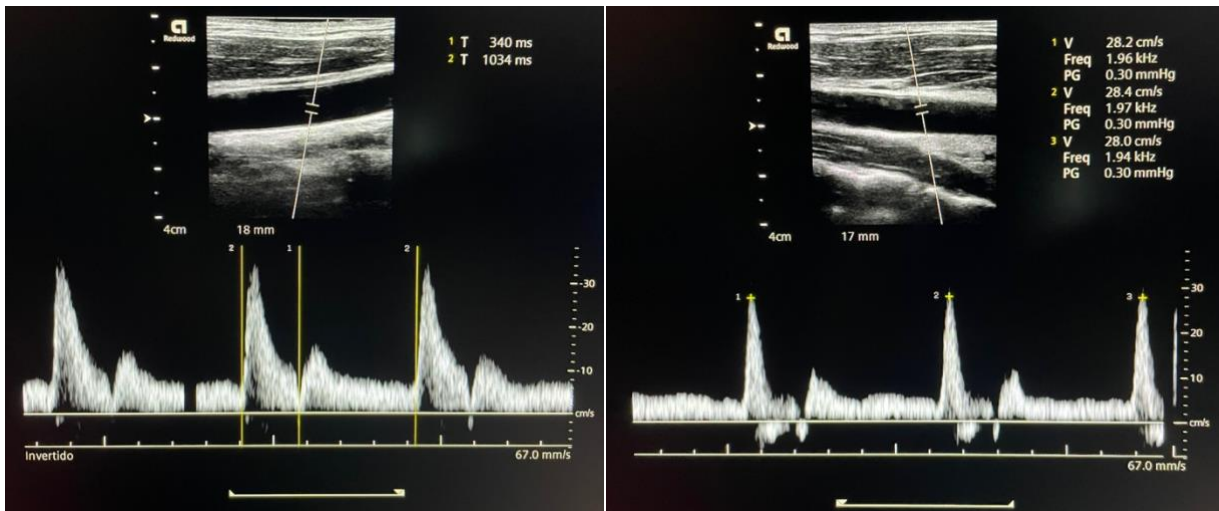
evidente entonces durante la fase espiratoria (Teboul et al., 2019). Como resultado, el VS y la presión arterial sistólica son máximos durante la inspiración y mínimos durante la espiración (pulso paradójico reverso). Una fisiología similar es lo que refleja la variabilidad de la VCI. De esta forma, una variabilidad de estos parámetros mayor al 15% sugiere baja precarga y que el paciente es un posible respondedor a volumen.

Si no se tiene monitorización directa del VS, se puede también recurrir a parámetros ecocardiográficos que reflejen este fenómeno, tales como la variabilidad del VTI (V-VTI) o la variabilidad en la velocidad pico del doppler carotídeo (Δ VPDC). Cuando son mayores al 10% y 15% respectivamente, se consideran posibles respondedores (Ibarra-Estrada et al., 2015; Monnet et al., 2023). Otra estrategia descrita en pacientes ventilados consiste en realizar una pausa espiratoria de al menos 15 segundos; si el GC incrementa más del 5% se considera un posible respondedor (Gavelli et al., 2020).

Estas técnicas basadas en la medición de la variabilidad con los cambios de presión intratorácica presentan la desventaja de que sus resultados pueden verse alterados por múltiples factores, incluyendo volúmenes de aire corriente bajos como los utilizados en distrés respiratorio severo (6 ml/kg), arritmias cardíacas, ventilaciones espontáneas, asincronías ventilatorias, aumentos de presión abdominal, etc. (Monnet et al., 2023).

Figura 2.

Izquierda. Obtención del tFCC mediante la fórmula de Bazett: $(0,34s / \sqrt{1.034} = 0,334 s)$, es decir 334 ms. *Derecha.* Se muestra la obtención de tres diferentes velocidades pico sistólicas en un paciente con mínima variabilidad. En un paciente con amplia variabilidad, la Δ VPDC se obtiene con la fórmula: $[\text{Velocidad máxima (Vmax)} - \text{Velocidad mínima (Vmin)}] / (\text{Vmax} + \text{Vmin}/2) \times 100$.



En casos de sepsis o inflamación sistémica, la incoherencia hemodinámica compromete significativamente la utilidad de estas técnicas de monitorización. Aquí la mejoría de la DCF con los fluidos es proporcional a la disfunción microcirculatoria basal, no al GC, y las propiedades cualitativas empiezan a cobrar preponderancia sobre las farmacocinéticas. Para este enfoque, que podríamos llamar “microcirculatorio” se han descrito las siguientes estrategias:

Parámetros clínicos: Incluyen, entre otros, el CRT y el gradiente de temperatura central-periférica, definido como la diferencia entre la temperatura timpánica y la del primer orjejo. Valores mayores a 3s y 7° respectivamente, correlacionan con mayor mortalidad (Hasanin et al., 2017). Por su practicidad, el más utilizado es el CRT, que se correlaciona con las alteraciones de la microcirculación sublingual obtenidas mediante videomicroscopía y su respuesta a las terapias de reanimación son muy rápidas. Se pueden observar disminuciones del mismo ya a los 6 min posterior a un bolo en pacientes respondedores (Raia et al., 2022). Esto lo hace un muy buen parámetro clínico de monitorización dinámica, en contraposición al lactato, que su lenta cinética de aclaramiento entorpece la adecuada interpretación de la respuesta a la terapia. El estudio ANDROMEDA (Hernández

et al., 2019) y muchos análisis subsecuentes del mismo han demostrado que reanimar con el objetivo de disminuir el CRT es superior a reanimar buscando normalizar niveles de lactato. Intentar normalizar lactato en contexto de CRT normal puede más bien aumentar la mortalidad por sobreranimación (Kattan et al., 2020). Tiene las limitaciones de que puede verse afectado por la temperatura del ambiente, género y edad del paciente, prolongándose conforme esta última aumenta.

Parámetros bioquímicos: Son todos aquellos obtenidos mediante el análisis simultáneo de un gas arterial y un gas venoso tomado de cualquier catéter venoso central cuya punta esté en la unión cavo-atrial. De forma rápida se valora la saturación venosa central (SVC O_2), el lactato y el gradiente venoso-arterial de CO_2 ($G_{V-A}CO_2$). Tradicionalmente reflejan extracción de O_2 , metabolismo anaeróbico y GC respectivamente. En condiciones de sepsis, sin embargo, esto no siempre se cumple y, por ejemplo, una SVC O_2 alta puede deberse a shunt microcirculatorio, un lactato elevado puede indicar hiperactividad adrenérgica o disfunción hepática y un $G_{V-A}CO_2$ elevado puede ser reflejo de heterogeneidad capilar (Ospina-Tascón et al., 2016). De esta forma su interpretación debe hacerse muy individualizada.

Parámetros de oxigenación tisular: Puede realizarse mediante electrodos directos de PO_2 o de forma menos invasiva mediante espectroscopia del infrarrojo cercano (NIRS, por sus siglas en inglés) en la eminencia tenar. Para el caso del NIRS, los cambios de saturación posterior a una prueba de oclusión vascular con un esfigmomanómetro pueden ser indicativos de reactividad del endotelio vascular, algo que se compromete en el choque séptico (Miranda et al., 2016). Su uso entonces es más para establecer reserva microvascular (De Backer et al., 2010).

Capnometría tisular: Usualmente sublingual o gástrica. Consiste en la medición de la presión parcial de CO₂ regional de estos tejidos, cuyas alteraciones reflejan tanto variaciones en el flujo capilar como metabolismo anaeróbico (De Backer et al., 2010).

Visualización directa de microcirculación sublingual: Actualmente el *gold standard* de análisis microcirculatorio. Se realiza mediante un dispositivo de microscopía vital portátil de campo oscuro. Esta técnica permite obtener imágenes en tiempo real de la densidad y el flujo capilar mediante lo cual se establece la DCF y cuatro diferentes tipos de alteraciones microcirculatorias que se asocian a incoherencia hemodinámica: heterogeneidad, hemodilución, taponamiento y edema (Ince et al., 2018). Estas diferentes alteraciones de la DCF ocurren desde etapas muy tempranas de la sepsis (De Backer 2002) y su mejoría con los fluidos o los presores es muy variable y no se correlaciona con la optimización de las variables macrohemodinámicas (Kanoore Edul et al., 2012; Ospina-Tascon et al., 2010; Sakr et al., 2004).

Al no disponer en nuestra institución de estas herramientas de monitorización directa de la microcirculación, dependemos de una adecuada vigilancia clínica e interpretación de los parámetros bioquímicos. Con este fin, Ospina-Tascón et al. (2016) han demostrado que, en etapas tempranas del choque séptico, el G_{V-A}CO₂ es un buen predictor de flujo microvascular, con > 6 mm Hg asociados a menor DCF. Además, los cambios en este gradiente se correlacionan de forma inversa con los capilares perfundidos por lo que puede utilizarse para valorar la respuesta a la terapia. Por lo tanto, en pacientes en los que ya se consiguió normalización de las variables macrohemodinámicas, un G_{V-A}CO₂ > 6 mmHg sin evidencia de hipervolemia ni disfunción miocárdica, puede ser otro potencial parámetro que nos oriente a dar una nueva prueba con fluidos. En contexto de disfunción miocárdica, los G_{A-V}CO₂ altos usualmente se acompañan de una SVcO₂ baja,

mientras que en condiciones de disfunción microcirculatoria suele estar alta (> 70%) (Hasanin et al., 2017).

Estabilización

El objetivo principal es la monitorización de la hipervolemia. Al alcanzar esta fase, ya se comienza a marcar la diferencia entre los pacientes que tienen recuperación de su función orgánica y aquellos que presentan disfunción persistente, usualmente acompañados de fuga capilar. Para el día 3 post instauración de la sepsis, estos dos grupos son claramente identificables. En esta etapa los balances positivos se asocian a mayor mortalidad, por lo que se busca tener balances neutros o ligeramente negativos (Cordemans et al., 2012). La diferencia entre estos dos grupos de pacientes es que, en los primeros, los balances neutros se logran principalmente mediante la recuperación de la función renal mientras que en los segundos se logran mediante la restricción de los fluidos por parte del personal médico a menos de que sea estrictamente necesario. Aquí los cristaloides deberían ser reinstaurados como mantenimiento solo si existen pérdidas insensibles o gastrointestinales aumentadas, pues hay que tomar en cuenta que los fluidos obligatorios ocultos representan hasta 1 L de aporte diario. Aquí se incluyen todos aquellos utilizados en la administración de medicamentos como sedantes, presores, analgésicos y reposiciones de electrolitos (Bashir et al., 2017).

Es importante rescatar que, a pesar de que muchos estudios exploran el balance neto de fluidos como predictor o causal de efectos adversos, la distribución de los fluidos entre los distintos compartimentos varía dependiendo de su composición. Un litro de nutrición enteral, por ejemplo, es un fluido hipotónico con una carga de Na⁺ mínima y con una distribución similar al agua corporal total. Por otro lado, 1 L de SS al 0.9% se retiene por completo en el extravascular y su retención suele ser más deletérea (Van Regenmortel et al., 2022). Esto explica cómo es el balance positivo de Na⁺ y no de líquido lo que se

asocia a deterioro respiratorio en pacientes críticos (Bihari et al., 2015). Por ende, a la hora de valorar un balance de fluidos, se debe tener en cuenta que son aquellos que se retienen en el extravascular los que potencialmente son más dañinos para el paciente y son los primeros por restringir.

En esta etapa, los bolos de fluidos son la mayor parte del tiempo inefectivos. Esto aun cuando el monitoreo hemodinámico evidencia que el paciente puede ser respondedor al volumen, pues esta hipovolemia relativa lo que refleja es fuga capilar persistente y los cristaloides solo empeorarán esta situación (Bihari et al., 2013). La identificación de este fenotipo (paciente 2 de la Figura 4), que podría describirse como aquel con defecto de precarga persistente, debe alertar entonces en contra de continuar “boleando” al paciente pues es aquel con alto riesgo de encontrarse en un síndrome de permeabilidad global incrementada (Jardín et al., 1999; Malbrain et al., 2014). La prioridad es más bien tamizar por esta condición con los marcadores de congestión tisular descritos más adelante. Si de igual forma se quiere realizar una prueba terapéutica, la albúmina hipertónica debe ser el fluido a escoger debido a que sus efectos pleiotrópicos sobre la microcirculación son beneficiosos en esta etapa, aunque el paciente no responda macrohemodinamicamente al bolo. Sin embargo, en estos pacientes probablemente impacte más escalar a estrategias de aclaramiento citoquínico tales como recambio plasmático, terapia además con alto potencial de mejorar la permeabilidad vascular (Knaup et al., 2018).

En el caso del choque hemorrágico, si se documenta o sospecha necesidad de volumen, lo más apropiado es utilizar hemocomponentes de acuerdo al juicio clínico y con apoyo de pruebas viscoelásticas si la causa es resangrado. Los cristaloides tienen poco papel mientras que los coloides pueden utilizarse en caso de emergencia como estrategia de reposición intravascular y de proteínas plasmáticas como se describió anteriormente.

Si no hay datos que sugieran necesidad de fluidoterapia, el enfoque debería pasar a la fase de evacuación, buscando datos de hipervolemia. Por definición esta indica un aumento del Na^+ corporal total y por ende sus manifestaciones se ven tanto en el compartimiento intravascular como en el intersticial. No obstante, hay escenarios donde solo se tiene congestión intravascular o solo congestión tisular (Boorsma et al., 2020). Este último es más probable cuando hay respuesta inflamatoria sistémica severa sin disfunción miocárdica significativa, pues el síndrome de fuga capilar promueve filtración constante al intersticio, limitando la congestión intravascular (Cordemans et al., 2012; Kattan et al., 2020). Se debe tener claro que ambas condiciones son perjudiciales y requieren remoción de líquido. La diferencia entre ambas será predominantemente la tasa a la cual se remueve el líquido en cada una, algo que se ampliará en la fase de evacuación.

Congestión Vascular

La herramienta más estudiada es la exploración sonográfica del sistema venoso, principalmente VCI, venas hepáticas, vena porta y venas renales.

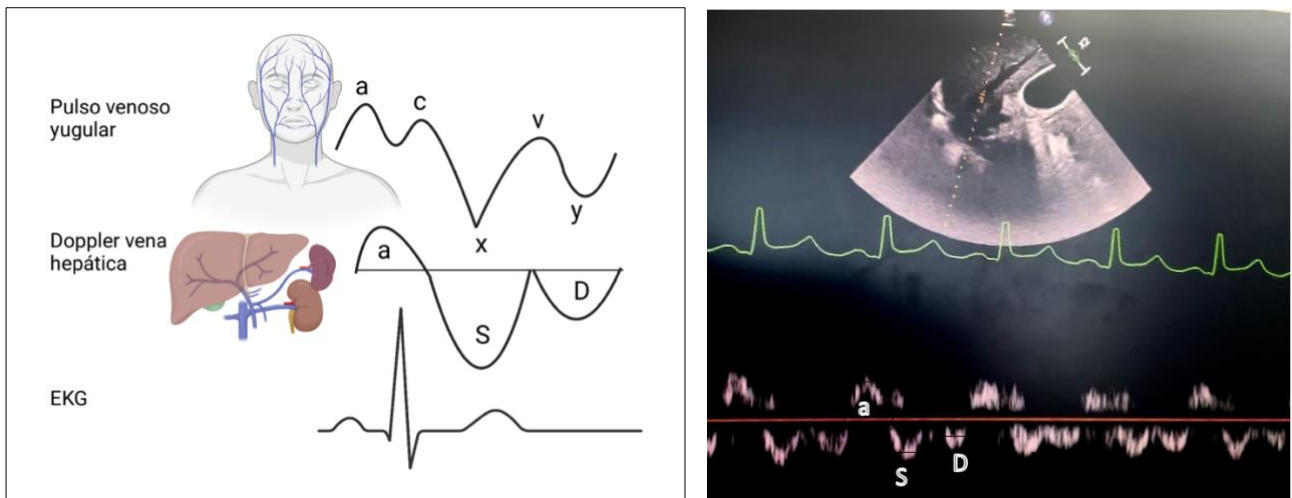
VCI: Su utilidad es mayor como tamizaje para identificar pacientes con poca tolerancia al volumen, no tanto para predecir respuesta a los mismos. Un diámetro >20 mm, idealmente medido 4 cm caudal a la unión cavo-atrial, con una variabilidad respiratoria $<18\%$ (en VMA) o $<50\%$ (en respiración espontánea) sugiere poca tolerancia o precaución con el volumen (Caplan et al., 2020; Kashani et al., 2022). El problema es que tanto su diámetro como su variabilidad se ven afectados por múltiples razones más allá de la volemia, incluyendo disfunción ventricular derecha (DVD), insuficiencia tricúspide, hipertensión intraabdominal, esfuerzos respiratorios espontáneos, volumen de aire corriente bajos y PEEP elevado en caso de VMA, etc. Todas estas condiciones limitan su valor predictivo positivo para valorar respuesta a volumen, sin embargo la mayoría de las condiciones anteriores también exigen ser muy cautos con la fluidoterapia pues la ventana

terapéutica de la misma se vuelve mucho más estrecha (Ventetuolo & Klinger, 2014; Via et al., 2016). Entonces, el hallazgo de un diámetro elevado con poca variabilidad respiratoria no es una prohibición para administrar más volumen, pero sí exige una exploración clínica y sonográfica más rigurosa.

Venas hepáticas: Se analizan mediante la interrogación con el doppler pulsado de alguna de las venas hepáticas, tradicionalmente la izquierda, que se visualiza en el eje subxifoideo en su drenaje a la VCI. Se obtiene entonces una onda trifásica con tres componentes A, S, D, que reflejan fisiológicamente los componentes A, X, y Y del pulso venoso yugular (Figura 3). La onda A representa el flujo retrógrado por la contracción atrial; la S se da durante la sístole ventricular, donde el descenso de la válvula tricúspide hacia el ápex crea un efecto de succión que promueve flujo anterógrado hacia el atrio derecho. En un corazón normal, la mayor parte del flujo anterógrado venoso sucede durante esta fase. Por último, la onda D representa la apertura de la válvula tricúspide durante la diástole, lo que promueve nuevamente flujo anterógrado al atrio derecho. En condiciones normales este flujo es menor que el que se da durante la sístole pero cuando hay aumento de las presiones intraventriculares derechas, principalmente por regurgitación tricúspidea o disfunción ventricular derecha (DVD), esta relación normal S/D se revierte (Scheinfeld et al., 2009).

Figura 3

Izquierda. Correlación de pulso venoso yugular con el de las ondas obtenidas mediante el doppler pulsado de las venas hepáticas. Mediante la observación del electrocardiograma se observa el descenso X y la onda S inmediatamente después del QRS, mientras que el descenso Y y la onda D suceden después de la onda T. *Derecha.* Doppler pulsado de la vena hepática izquierda obtenida en eje transcostal. Se observa la relación normal $S/D > 1$.



Algunos autores plantean esta inversión como indicativo de hipervolemia, sin embargo, se ha visto que se correlaciona más con DVD (Zhang et al., 2022). Cuando este ventrículo disfunciona, el aumento de la presión intraventricular durante la sístole no permite el efecto de succión que se da por descenso de la válvula tricúspide y, por el contrario, hay un incremento de la PVC que limita el retorno venoso. Como resultado, la onda S pierde magnitud y la mayoría del flujo sucede durante la diástole ($S/D < 1$).

Dado que la DVD sucede hasta en un 20-40% de los pacientes en choque séptico, su identificación temprana es importante, pues usualmente provoca una VPP elevada y puede sugerir erróneamente necesidad de volumen (Teboul et al., 2019). El problema es que en estos casos se ha visto que la fluidoterapia es inefectiva y puede ser muy perjudicial por desplazamiento del septum interventricular y compromiso del llenado telediastólico izquierdo (Pinsky, 2014). La utilidad entonces de las anomalías en la relación S/D radica probablemente más en permitir un rápido tamizaje para identificar estos pacientes, ya que el diagnóstico ecocardiográfico requiere mucho más expertiz. Si bien el TAPSE no tiene tanta dificultad técnica, sí tiene su limitación diagnóstica al estar normal hasta en un 63% de los pacientes en choque séptico con DVD.

Para un adecuado diagnóstico se requiere idealmente la cuantificación de los volúmenes ventriculares y establecer que la relación entre ambos, VD/VI , es mayor a 0.5, lo cual puede ser una limitante en el personal no entrenado. Es probable que la DVD esté sobrerrepresentada en los pacientes no respondedores a volumen (Vieillard-Baron et al., 2020), lo cual coincide con los estudios sobre fisiología ventricular derecha que han determinado que la posibilidad de aumentar el GC mediante un aumento en la precarga es muy limitada. Incluso en un ventrículo derecho sano, el aumento del volumen telediastólico siempre se acompaña de un aumento progresivo del volumen telesistólico, lo cual implica dilatación ventricular progresiva si la fluidoterapia es agresiva (Pinsky, 2014).

Por otro lado, aunque no se encuentren alteraciones basales en la relación S/D, algunos autores han determinado que puede ser útil monitorizar el flujo a este nivel de forma dinámica. Si posterior a un bolo de 500 ml en 30 min no se observa un incremento del flujo de la onda S y concomitantemente hay un aumento mayor al 22% de la onda D es indicativo de que el paciente no es respondedor a volumen y probablemente sea perjudicial continuar administrándolo (Du et al., 2017).

Es importante considerar que su utilidad para monitorizar hipervolemia se ve disminuida en casos de hepatopatía crónica, hipertensión portal, insuficiencia tricuspídea o fibrilación atrial, donde los componentes de la onda pueden estar alterados basalmente (Koratala & Reisinger, 2022).

Vena porta: A este nivel la señal al doppler pulsado normal es monofásica y no se observan cambios de flujo inducidos por el ciclo cardíaco. Por el contrario, un flujo pulsátil o bifásico es indicativo de congestión significativa y la limitación del volumen es imperativa para disminuir la aparición o progresión de LRA (Beaubien-Souligny et al., 2018). Esta morfología es reflejo de las alteraciones que se describieron para la vena hepática, pero a un grado mayor. Indican que el retorno venoso durante la sístole se ha ido

comprometiendo por aumento progresivo de la PVC, lo cual disminuye el gradiente PAM-PVC y restringe el flujo por toda la economía tisular. Cuando ya hay ausencia de flujo sistólico es probable que el desplazamiento septal por aumento de las presiones del ventrículo derecho esté disminuyendo significativamente el llenado del ventrículo izquierdo y consecuentemente el GC. En estos casos podría observarse “D shape” sistólico en la exploración cardíaca (Vieillard-Baron et al., 2020). Si se quiere graduar la severidad del cuadro se puede establecer el índice de pulsatibilidad establecido como: $[(V_{max} - V_{min}) \div V_{max}] \times 100$, siendo V_{max} y V_{min} velocidad máxima y velocidad mínima respectivamente. Un índice entre 30-49% se considera leve y mayor a 50% severo (Beaubien-Souligny et al., 2020; Koratala & Reisinger, 2022).

Flujo intrarrenal: Consiste en la interrogación de las venas interlobares que en condiciones normales tienen flujo durante todo el ciclo cardíaco, es decir monofásico con flujo tanto en la sístole como en la diástole. Conforme aumenta la PVC el flujo se vuelve pulsátil, con un componente sistólico y diastólico bien definidos, hasta volverse finalmente monofásico por pérdida del flujo sistólico. Su principal limitación es la dificultad técnica al ser venas muy pequeñas. Incluso cuando se localizan es frecuente perder la ventana con los movimientos respiratorios (Koratala & Reisinger, 2022).

La interrogación conjunta de estos vasos se ha agrupado en un score llamado VExUS (por su acrónimo en inglés para “Venous excess ultrasound”, Tabla 2) cuyo uso más estudiado es para predecir riesgo de LRA en pacientes post cirugía cardíaca. La presencia de múltiples anomalías severas aumentan significativamente el riesgo de la misma (Beaubien-Souligny et al., 2018). Su utilidad en casos de choque séptico aún no ha sido ampliamente estudiada, sin embargo, su monitorización dinámica en conjunto con los parámetros de GC cardíaco permiten aproximar en qué región de la curva de Frank-Starling se encuentra el paciente, como se observa en la Figura 4. Una interpretación

minuciosa entonces no solo puede informar sobre la posibilidad de respuesta a volumen, sino que también puede desenmascarar disfunción cardíaca inminente.

Figura 4.

Aproximación a la curva de Frank-Starling mediante la valoración doppler del sistema venoso y arterial durante la fluidoterapia

El paciente 1 se encuentra en la zona precarga dependiente donde la administración de fluido provoca un aumento discreto de la PVC, acompañado de un aumento significativo del GC. Mediante la interrogación del Doppler se podría ver como un aumento del VTI sin cambios en la relación S/D de las venas hepáticas. El paciente 2 no desarrolla alteraciones significativas en el doppler venoso, pero tampoco aumento en el VTI. Esta respuesta, como se observa en la curva, puede sugerir disfunción miocárdica. Por último, el paciente 3 presentaría disminución en la relación S/D posterior al bolo, sin aumento significativo del VTI, sugestivo ya de congestión venosa significativa.

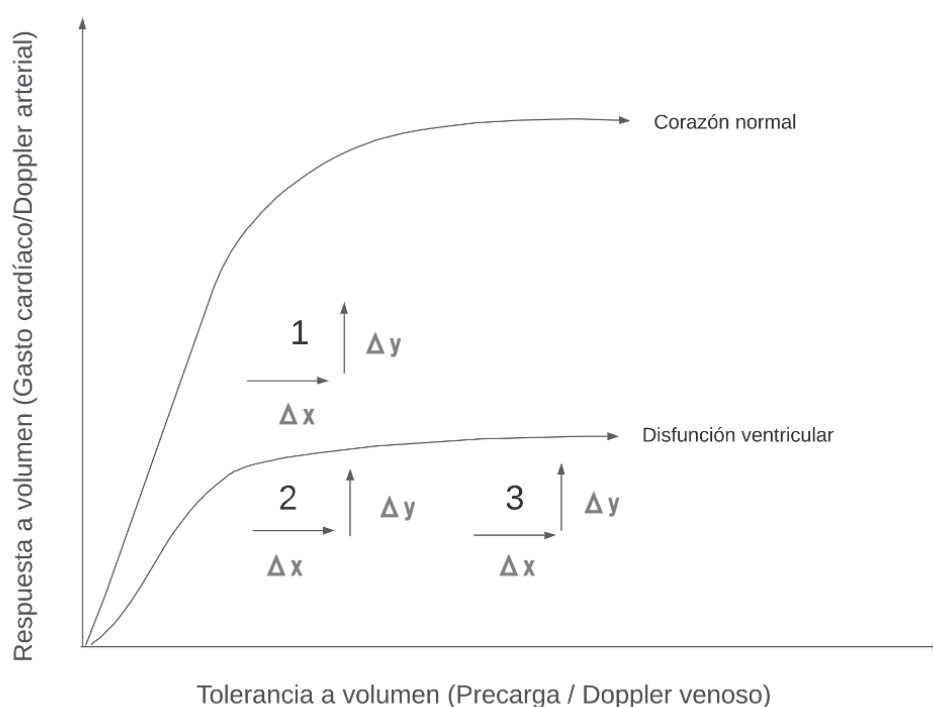
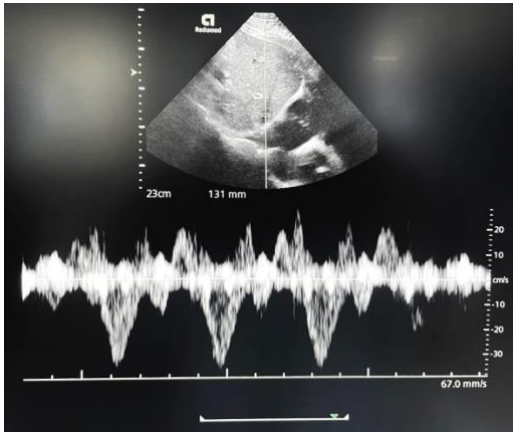
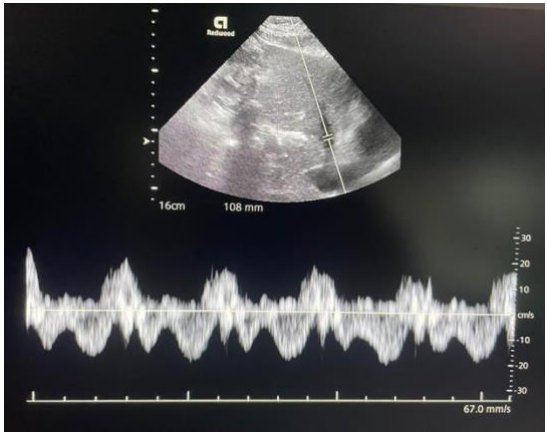
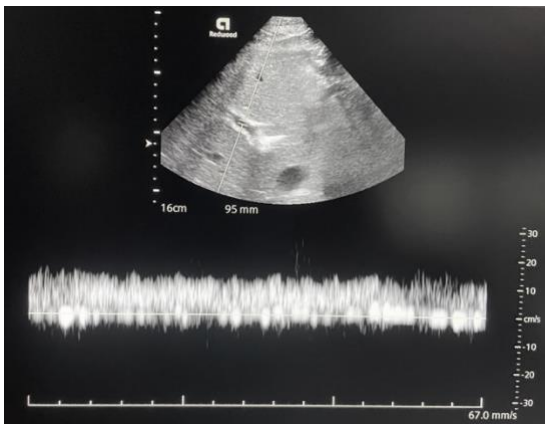
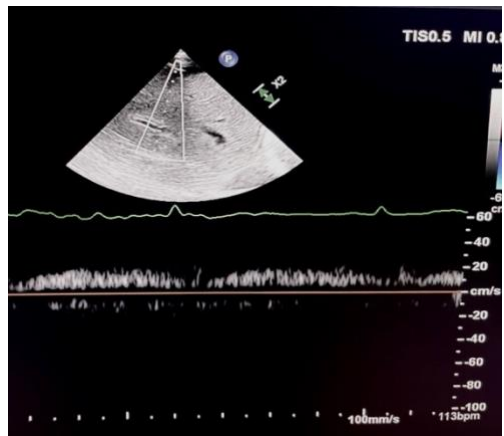
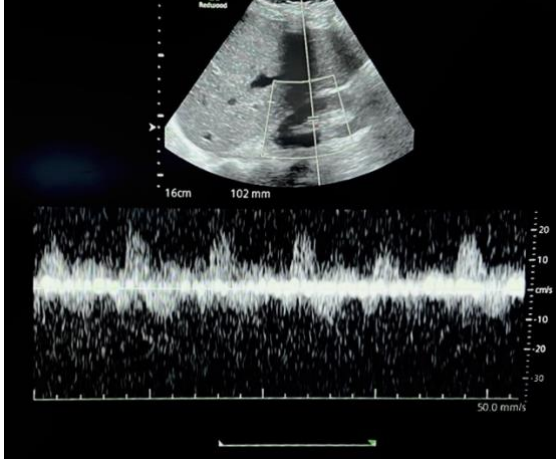
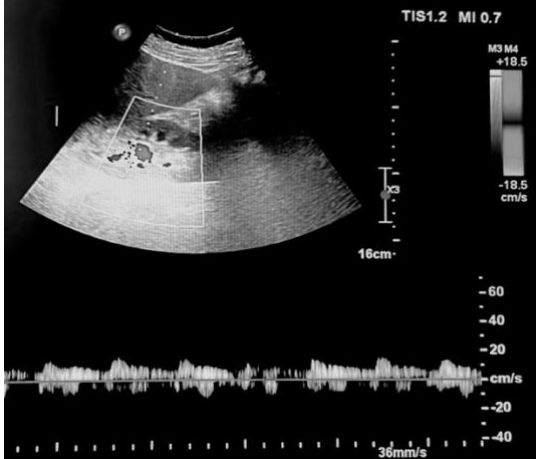


Tabla 2

Doppler pulsado del sistema venoso (VExUS)

Vena	Normal	Congestión leve
Hepática		
Porta		
Renal		

Congestión Tisular

El edema intersticial requiere de previo lesión de los proteoglicanos de la matriz extracelular para su formación. Cuando esto sucede la distensibilidad del intersticio aumenta y es capaz de acumular gran cantidad de líquido sin que haya un incremento significativo de la presión intersticial (Boorsma et al., 2020). Se limita así el retorno del líquido al sistema venoso, al ser el aumento de la presión hidrostática intersticial el principal promotor del flujo por los capilares linfáticos (Reed & Rubin, 2010). Esta lesión de la matriz es uno de los factores más prevenibles con una fluidoterapia adecuada en la fase de resucitación; es más fácil no administrar fluido que removerlo una vez que se ha acumulado (Prowle et al., 2010). En nuestro medio el método más accesible para objetivizar esto es el ultrasonido, además de los hallazgos clínicos usuales de edema con fóvea y crépitos a nivel pulmonar. Con esta herramienta se puede complementar en busca de:

Líneas B pulmonares: Se consideran patológicas o sugestivas de edema intersticial cuando aparecen más de tres en el plano analizado. Su utilidad se ve limitada en pacientes con afección intersticial de cualquier otra causa que no sea edema hidrostático, como puede ser enfermedad pulmonar intersticial, neumonía o malignidad (Soldati & Demi, 2017).

Serositis: Se puede observar ascitis o derrame pleural. En presencia de estos hallazgos, si la ultrasonografía del sistema venoso no evidencia congestión a este nivel, entonces es probable que la causa de los mismos sea inflamación persistente con fuga capilar asociada (Siddall et al., 2017).

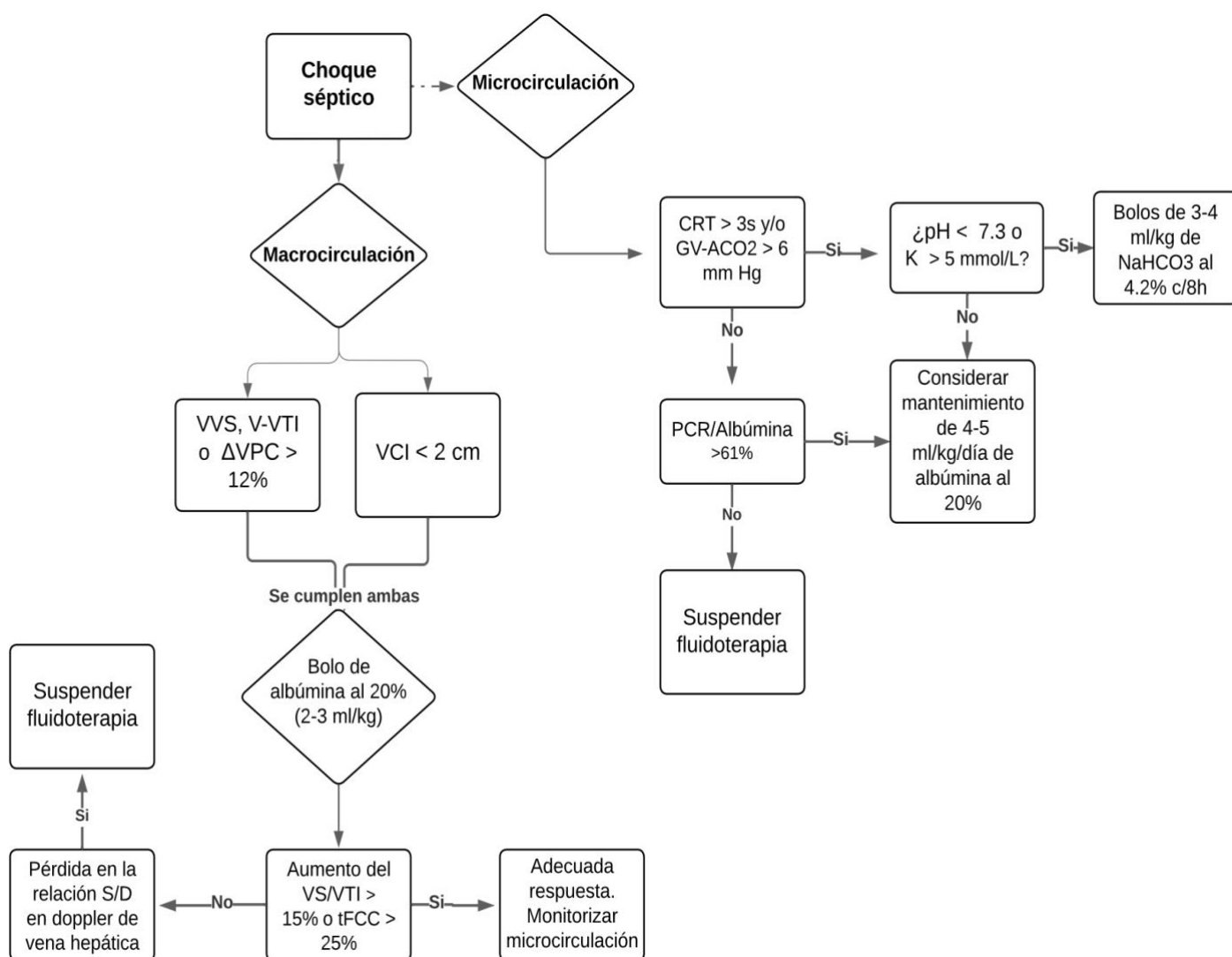
Ecogenicidad del tejido celular subcutáneo: Conforme aumenta el edema intersticial, se van perdiendo las líneas ecogénicas de los haces de tejido conectivo y va aumentando

la ecogenicidad del tejido. Progresivamente van apareciendo “espacios libres de eco”, que son bandas anecoicas por acumulación de líquido (Suehiro et al., 2014; W. Zhang et al., 2023).

También se han estudiado potenciales biomarcadores en sangre como la adrenomedulina y la angiopietina 2, ambas moléculas implicadas en la función de barrera endotelial. Su elevación en pacientes con sepsis se correlaciona con disfunción orgánica, probablemente relacionada con fuga capilar y congestión tisular persistente (Caironi et al., 2017; Wollborn et al., 2021). En vista de que ninguno de estos marcadores los contamos actualmente en nuestro medio, una alternativa es utilizar el índice de fuga capilar (IFC) estudiado por Cordemans et al. (2012), calculado mediante la fórmula: $[\text{PCR (en mg/dL)} / \text{Albúmina (en g/dL)} \times 100]$. Un valor $> 61\%$ al día 3 posterior a la instauración de la sepsis predice que los balances continuarán positivos y por ende son pacientes que requieren indagación ultrasonográfica más exhaustiva para valorar los datos expuestos anteriormente y un umbral más bajo para el inicio de la fase evacuativa. En la Figura 5 se plantea un esquema de cómo utilizar estas técnicas de monitorización en el manejo del choque séptico.

Figura 5

Abordaje del choque séptico en la fase de optimización del esquema ROSE



Evacuación

En caso de confirmarse hipervolemia, si el paciente persiste oligúrico, la remoción de líquido puede realizarse mediante diuréticos o ultrafiltración con terapias de sustitución renal. Es de suma importancia no traslapar el grado de congestión con la agresividad de la remoción. La tasa de remoción va a depender del tiempo de relleno vascular, un parámetro que no es accesible a primera mano. Lo único que se puede deducir es que si la condición inflamatoria ha sido muy severa es probable que sea lento (Rosner et al., 2014).

Esto obliga a considerar tasas más bajas por tiempos más prolongados y a estar nuevamente pendiente de los signos de inestabilidad hemodinámica y respuesta a volumen; si reaparecen sugieren que la tasa de remoción está siendo mayor que la del retorno linfático. No considerar este desfase expone al paciente a presentar un nuevo “hit” de hipoperfusión (Malbrain et al., 2018). Esto es menos probable que ocurra en los pacientes que presentan congestión venosa (es decir, VExUS alterado) debido a que la descongestión disminuye la PVC favoreciendo el retorno linfático y optimiza la interdependencia ventricular, aumentando el llenado telediastólico izquierdo y el VS por el fenómeno de Frank-Starling (Hua et al., 2021).

El estudio FACCT, diseñado para valorar las diferencias en morbimortalidad entre una estrategia liberal vs. conservadora con la fluidoterapia, da cierto respaldo a esta teoría del nuevo “hit”. Los pacientes que se manejaban de forma conservadora tuvieron mayor exposición a diuréticos y sufrieron una mayor incidencia de nuevo estado de choque y de deterioro cognitivo, lo cual se cree que estuvo relacionado con rápida depleción intravascular (O'Connor & Prowle, 2015; Perner et al., 2017).

Aunado a esto, aunque la tasa de ultrafiltración sea óptima y no haya signos de inestabilidad hemodinámica, una dosis alta de soporte renal puede entorpecer la resolución del edema debido a que un aclaramiento rápido de solutos genera nuevamente un gradiente osmótico del intravascular al extravascular (Douvris et al., 2019).

Para evitar estas dos condiciones de rápida depleción intravascular y disminución aguda de la presión osmótica intravascular, se ha planteado administrar por vía intravenosa albúmina hiperoncótica o manitol de forma concomitante con la sustitución renal o utilizar líquidos de sustitución renal con un mayor contenido de Na⁺. A pesar de la coherencia fisiopatológica de esta estrategia, los estudios aún son pequeños y por ende su uso no está muy generalizado (Douvris et al., 2019).

En el caso de los diuréticos aplican las mismas consideraciones anteriores, por lo que el uso concomitante de los mismos con soluciones intravenosas no debe considerarse una práctica médica inadecuada, siempre y cuando se tenga claro el objetivo de que lo que se quiere es una diuresis controlada y una descongestión paulatina. En nuestra institución el diurético más utilizado para este fin es la furosemida, que tiende a elevar la natremia al disminuir la capacidad de concentración urinaria. Esto hace que el gradiente osmótico sea del extravascular al intravascular, en contraposición a las terapias de sustitución renal, lo que favorece la resolución del edema intersticial. No obstante, si la acuaremis promueve hipernatremia ya sea moderada, severa o sintomática es necesario corregirla.

Un error frecuente en pacientes críticos post estado de choque es intentar corregir la hipernatremia que se desarrolla con los diuréticos de asa o en la fase poliúrica de la LRA, administrando agua libre. Estos pacientes están en la mayoría de los casos hipervolémicos, con balances muy positivos de Na^+ secundarios al exceso de SS al 0.9% que se utiliza en la reanimación y en la dilución de los medicamentos. Lo que requiere el paciente es disminuir el aporte de cationes (diluyendo los medicamentos en dextrosa al 5% por ejemplo) y aumentar la excreción urinaria de los mismos, lo que se puede realizar añadiendo tiazidas o antagonistas del receptor de aldosterona al diurético de asa.

Agregar agua libre a altas dosis con el objetivo de normalizar la natremia evita la resolución del edema, pues se requeriría administrarla a una dosis igual o mayor al gasto urinario en un paciente que además no tiene déficit de agua como causa de su trastorno (Overgaard-Steensen & Ring, 2013). Nuevamente, esto no indica que el paciente no requiera una diuresis controlada para evitar hipoperfusión, pero la reposición del intravascular debe ser con una solución que aporte Na^+ sin evitar el balance negativo de cationes que se requiere para corregir la hipernatremia. Una opción fácil es la

administración de SEB que aporta la mayoría de los cationes que se pierden durante esta fase poliúrica.

Si el paciente no tiene otra indicación de soporte renal más que la hipervolemia, una forma rápida de decidir entre ambas terapias es el test de estrés de furosemida con 1 mg/kg en casos de pacientes que nunca han estado expuestos a este fármaco o 1.5 mg/kg en pacientes que ya lo utilizan de previo. Si no hay un aumento de la diuresis de al menos 200 ml en las siguientes 2 h es preferible entonces avanzar a la ultrafiltración por alta probabilidad de fracaso con el diurético (O'Connor & Prowle, 2015).

Los beneficios de remover el edema una vez que se ha instaurado, más allá de la mejoría de la función ventricular en los pacientes con franca congestión venosa, no han sido tan confirmados en estudios clínicos. Se podría asumir que la difusión ineficiente de O₂ cuando hay edema tisular contribuye al estado inflamatorio sistémico por isquemia persistente. Esto es particularmente significativo cuando ocurre a nivel intestinal, pues se asocia a translocación persistente de moléculas inflamatorias al torrente sanguíneo y a malabsorción de nutrientes. La descongestión de este órgano, entonces, en algunas revisiones considerado el “motor” de la sepsis, probablemente sí tenga impacto en la evolución final del paciente (Klingensmith & Coopersmith, 2016; Malbrain et al., 2014).

Recomendaciones

- La hemodilución isovolémica en el choque hemorrágico ayuda a mantener una adecuada perfusión capilar sin comprometer la hemostasia. Son útiles para este fin los bolos con solución de NaCl al 7.5% y la dilución isoncótica de albúmina al 5.7%.
- En el choque séptico, se recomiendan los bolos de 3-5 ml/kg de albúmina al 20%, ya que permiten mantener la volemia al mismo tiempo que atenúan el estado de estrés oxidativo.
- En paciente con LRA y acidosis, se recomiendan los bolos de NaCl al 4.2% pues contribuyen a expandir la volemia y disminuyen la probabilidad de soporte renal en algunos pacientes.
- En la fase de resucitación, el CRT probablemente sea el parámetro más útil y rápido para monitorizar la respuesta y necesidad de fluidos. Su uso es igualmente aplicable en cualquiera de las otras fases de la estrategia ROSE.
- Los parámetros de monitorización macrohemodinámica son de gran utilidad para dirigir la fluidoterapia durante las fases de estabilización, optimización y evacuación. Conocer las limitaciones de estas pruebas también es indispensable para evitar sobredosificación.
- Se recomienda el CRT y el $G_{V-A}CO_2$ para valorar respuesta microcirculatoria a fluidos, de mayor relevancia que la macrocirculatoria y muchas veces, desligada de la misma.
- El IFC es un parámetro rápido que permite inferir disfunción endotelial y fuga capilar, una condición clínica donde la restricción de los cristaloides es necesario para evitar edema tisular persistente. Si se documenta y se quiere hacer prueba con volumen, se recomienda preferiblemente la albúmina hiperoncótica.
- Tanto la congestión vascular como tisular son lesivas y se asocian a mayor morbimortalidad. La fase de evacuación debe tomar en cuenta ambas, para lograr una descongestión controlada que no culmine en episodios recurrentes de hipoperfusión.

Conclusiones

Los dos tipos de choque revisados representan los dos espectros posibles de afección circulatoria; el choque hipovolémico una disfunción predominantemente macrocirculatoria y el séptico microcirculatoria. Esto determina a su vez diferencias en las causas del déficit de O_2 a nivel celular; en el primero hay un compromiso severo en la convección mientras que en el segundo en la difusión y en la utilización de este gas por disfunción mitocondrial.

Tomar en cuenta estas diferencias permite que la fluidoterapia no sea solo una acción refleja de una caída de la presión arterial, de un lactato elevado o una oliguria persistente. Este tipo de abordaje pasa por alto que en el proceso de reanimación no se puede sacrificar la integridad endotelial e intersticial por beneficios cortoplacistas como un aumento transitorio de la PAM. Con frecuencia esto conduce a una sobredosificación de fluidos, cuyo antídoto que es la remoción activa en etapas posteriores, no parece tener tanto impacto en la morbimortalidad como el que tiene una dosis adecuada en etapas iniciales. Una resucitación exitosa es la que balancea estas metas hemodinámicas inmediatas a la vez que prevé las consecuencias tardías de la terapéutica instaurada. Esto se alcanza haciendo hincapié en la DCF como meta, siendo la DO_2 una ganancia secundaria a esto. La conservación de la integridad endotelial, tanto capilar como linfática, es primordial para lograrlo y permite mantener tanto una adecuada entrega de gases y nutrientes como una óptima remoción de desechos. Esto tiene más peso en la vitalidad celular que solo asegurar su respiración.

A medida que el problema se traslada de ser solo una disminución en el GC a ser una disrupción en la integridad microcirculatoria, más relevancia tiene cambiar el énfasis de las propiedades farmacocinéticas de los fluidos a las cualitativas. El paso de un problema macro a uno micro lo dicta predominantemente el grado de inflamación

sistémica. Una vez instaurado el fallo en la fisiología capilar, la coherencia hemodinámica se pierde y la monitorización de los parámetros macrocirculatorios se vuelve muy deficiente en predecir la respuesta a los fluidos. El conocimiento de las diferentes cualidades de las soluciones aquí planteadas permite en este punto reorientar las metas y respuestas que se pretenden con los fluidos, además de una mayor personalización en el manejo del paciente en estado de choque. Integrarlas en una aplicación sistemática del esquema ROSE logra que la fluidoterapia sea una estrategia activa en la optimización global de la condición del paciente, mucho más allá de su precarga.

Referencias

- Aldecoa, C., Llau, J. V., Nuvials, X., & Artigas, A. (2020). Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. En *Annals of Intensive Care* (Vol. 10, Número 1). Springer. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00697-1>
- Aya, H. D., Rhodes, A., Chis Ster, I., Fletcher, N., Grounds, R. M., & Cecconi, M. (2017). Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: A quasi-randomized controlled study. *Critical Care Medicine*, *45*(2), e161-e168. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002067>
- Bashir, M. U., Tawil, A., Mani, V. R., Farooq, U., & DeVita, M. (2017). Hidden Obligatory Fluid Intake in Critical Care Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*, *32*(3), 223-227. <https://doi.org/10.1177/0885066615625181>
- Beaubien-Souligny, W., Eljaiek, R., Fortier, A., Lamarche, Y., Liszkowski, M., Bouchard, J., & Denault, A. Y. (2018). The Association Between Pulsatile Portal Flow and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, *32*(4), 1780-1787. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.11.030>
- Beaubien-Souligny, W., Rola, P., Haycock, K., Bouchard, J., Lamarche, Y., Spiegel, R., & Denault, A. Y. (2020). Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound Journal*, *12*(1). <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00163-w>
- Becker, B. F., Chappell, D., Bruegger, D., Annecke, T., & Jacob, M. (2010). Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: Acute deficits, but great potential. *Cardiovascular Research*, *87*(2), 300-310. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq137>

- Beier, L., Davis, J., Esener, D., Grant, C., & Fields, J. M. (2020). Carotid Ultrasound to Predict Fluid Responsiveness. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 39(10), 1965-1976.
<https://doi.org/10.1002/jum.15301>
- Bellomo, R., Morimatsu, H., French, C., Cole, L., Story, D., Uchino, S., & Naka, T. (2006). The effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes*. *Critical Care Medicine*, 34(12), 2891-2897.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000242159.32764.86>
- Bihari, S., Peake, S., Prakash, S., Saxena, M., Campbell, V., & Bersten, A. (2015). Sodium balance, not fluid balance, is associated with respiratory dysfunction in mechanically ventilated patients: a prospective, multicentre study. *Critical Care and Resuscitation*, 17(1).
- Bihari, S., Prakash, S., & Bersten, A. D. (2013). Post resuscitation fluid boluses in severe sepsis or septic shock: Prevalence and efficacy (price study). *Shock*, 40(1), 28-34.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31829727f1>
- Bihari, S., Wiersema, U. F., Perry, R., Schembri, D., Bouchier, T., Dixon, D., Wong, T., & Bersten, A. D. (2019). Efficacy and safety of 20% albumin fluid loading in healthy subjects: A comparison of four resuscitation fluids. *Journal of Applied Physiology*, 126(6), 1646-1660. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01058.2018>
- Blumberg, A., Weidmann, P., & Ferrari, P. (1992). Effect of prolonged bicarbonate administration on plasma potassium in terminal renal failure. *Kidney International*, 41(2), 369-374. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.51>
- Boerma, E. C., & Ince, C. (2010). The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 36(12), 2004-2018. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1970-x>

- Boorsma, E. M., ter Maaten, J. M., Damman, K., Dinh, W., Gustafsson, F., Goldsmith, S., Burkhoff, D., Zannad, F., Udelson, J. E., & Voors, A. A. (2020). Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Cardiology*, *17*(10), 641-655. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0379-7>
- Brace, R. A., & Power, G. G. (1983). Effects of hypotonic, isotonic, and hypertonic fluids on thoracic duct lymph flow. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, *14*(6). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1983.245.6.r785>
- Caironi, P., Latini, R., Struck, J., Hartmann, O., Bergmann, A., Maggio, G., Cavana, M., Tognoni, G., Pesenti, A., Gattinoni, L., Masson, S., Masson, S., Caironi, P., & Spanuth, E. (2017). Circulating Biologically Active Adrenomedullin (bio-ADM) Predicts Hemodynamic Support Requirement and Mortality During Sepsis. *Chest*, *152*(2), 312-320. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.035>
- Caironi, P., Tognoni, G., Masson, S., Fumagalli, R., Pesenti, A., Romero, M., Fanizza, C., Caspani, L., Faenza, S., Grasselli, G., Iapichino, G., Antonelli, M., Parrini, V., Fiore, G., Latini, R., & Gattinoni, L. (2014). Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, *370*(15), 1412-1421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305727>
- Caplan, M., Durand, A., Bortolotti, P., Colling, D., Goutay, J., Duburcq, T., Drumez, E., Rouze, A., Nseir, S., Howsam, M., Onimus, T., Favory, R., & Preau, S. (2020). Measurement site of inferior vena cava diameter affects the accuracy with which fluid responsiveness can be predicted in spontaneously breathing patients: a post hoc analysis of two prospective cohorts. *Annals of Intensive Care*, *10*(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00786-1>
- Chimabucuro, W. K., Da Silva, B. A., Moretti, A. I. S., Velasco, I. T., Rios, E. C. S., & Soriano, F. G. (2014). The impact of hypertonic and normal saline in gut reperfusion after

ischemia in rats. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 26(3), 277-286.

<https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140039>

Chowdhury, A. H., Cox, E. F., Francis, S. T., & Lobo, D. N. (2012). A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of Surgery*, 256(1), 18-24.

<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318256be72>

Collage, R. D., Howell, G. M., Zhang, X., Stripay, J. L., Lee, J. S., Angus, D. C., & Rosengart, M. R. (2013). Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase signaling. *Critical Care Medicine*, 41(11), 1-18. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828cf436>

Cordemans, C., Laet, I. De, Regenmortel, N. Van, Schoonheydt, K., Dits, H., Malbrain, M. L., & Huber, W. (2012). Fluid management in critically ill patients: The role of extravascular lung water, Abdominal hypertension, Capillary leak, And fluid balance. *Annals of Intensive Care*, 2012(Suppl 1), 18-23. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-S1-S1>

De Backer, D., Ospina-Tascon, G., Sagado, D., Favory, R., Creteur, J., & Vincent, J. L.

(2010). Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: Current methods and future approaches. *Intensive Care Medicine*, 36(11), 1813-1825.

<https://doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3>

Donati, A., Damiani, E., Luchetti, M. M., Domizi, R., Scorcella, C., Carsetti, A., Gabbanelli, V., Carletti, P., Bencivenga, R., Vink, H., Adrario, E., Piagnerelli, M., Gabrielli, A., Pelaia, P., & Ince, C. (2014). Microcirculatory effects of the transfusion of leukodepleted or non-leukodepleted red blood cells in septic patients: A pilot study. *Critical Care*, 18(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/cc13730>

- Douvrin, A., Zeid, K., Hiremath, S., Bagshaw, S. M., Wald, R., Beaubien-Souligny, W., Kong, J., Ronco, C., & Clark, E. G. (2019). Mechanisms for hemodynamic instability related to renal replacement therapy: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, *45*(10), 1333-1346. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05707-w>
- Drobin, D., & Hahn, R. G. (2002). Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. *Anesthesiology*, *96*(6), 1371-1380. <https://doi.org/10.1097/00000542-200206000-00016>
- Du, W., Wang, X. T., Long, Y., & Liu, D. W. (2017). Monitoring changes in hepatic venous velocities flow after a fluid challenge can identify shock patients who lack fluid responsiveness. *Chinese Medical Journal*, *130*(10), 1202-1210. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.205848>
- Fang, Z. X., Li, Y. F., Zhou, X. Q., Zhang, Z., Zhang, J. S., Xia, H. M., Xing, G. P., Shu, W. P., Shen, L., & Yin, G. Q. (2008). Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis. *BMC Infectious Diseases*, *8*(1), 50. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-50>
- Gavelli, F., Shi, R., Teboul, J. L., Azzolina, D., & Monnet, X. (2020). The end-expiratory occlusion test for detecting preload responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Intensive Care*, *10*(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00682-8>
- Giebisch, G., Windhager, E., & Aronson, P. (2017). Transport of Potassium. In W. Boron & E. Boulpaep (Eds.), *Medical Physiology* (Third). Elsevier.
- Gruartmoner, G., Mesquida, J., & Ince, C. (2015). Fluid therapy and the hypovolemic microcirculation. *Current Opinion in Critical Care*, *21*(4), 276-284. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000220>
- Hahn, R. G. (2020). Understanding volume kinetics. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *64*(5), 570-578. <https://doi.org/10.1111/aas.13533>

- Hahn, R. G., Drobin, D., & Zdolsek, J. (2016). Distribution of crystalloid fluid changes with the rate of infusion: A population-based study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 60(5), 569-578. <https://doi.org/10.1111/aas.12686>
- Hahn, R. G., Dull, R. O., & Zdolsek, J. (2020). The Extended Starling principle needs clinical validation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 64(7), 884-887. <https://doi.org/10.1111/aas.13593>
- Hahn, R. G., Zdolsek, M., Hasselgren, E., Zdolsek, J., & Björne, H. (2019). Fluid volume kinetics of 20% albumin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(6), 1303-1311. <https://doi.org/10.1111/bcp.13897>
- Halliwell, B. (1988). *Important Extracellular*. 37(4), 569-571.
- Hasanin, A., Mukhtar, A., & Nassar, H. (2017). Perfusion indices revisited. *Journal of Intensive Care*, 5(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0220-5>
- Hayes, W. (2019). Ab-normal saline in abnormal kidney function: risks and alternatives. En *Pediatric Nephrology* (Vol. 34, Número 7, pp. 1191-1199). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4008-1>
- Hernández, G., Ospina-Tascón, G. A., Damiani, L. P., Estenssoro, E., Dubin, A., Hurtado, J., Friedman, G., Castro, R., Alegría, L., Teboul, J.-L., Cecconi, M., Ferri, G., Jibaja, M., Pairumani, R., Fernández, P., Barahona, D., Granda-Luna, V., Cavalcanti, A. B., & Bakker, J. (2019). Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA*, 321(7), 654. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0071>
- Hoorn, E. J. (2012). Polyuria of sepsis. *Critical Care Medicine*, 40(6), 1989-1990. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182514a62>
- Hua, Z., Xin, D., Xiaoting, W., & Dawei, L. (2021). High Central Venous Pressure and Right Ventricle Size Are Related to Non-decreased Left Ventricle Stroke Volume After

Negative Fluid Balance in Critically Ill Patients: A Single Prospective Observational Study. *Frontiers in Medicine*, 8(August), 1-12.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.715099>

Ibarra-Estrada, M. Á., López-Pulgarín, J. A., Mijangos-Méndez, J. C., Díaz-Gómez, J. L., & Aguirre-Avalos, G. (2015). Respiratory variation in carotid peak systolic velocity predicts volume responsiveness in mechanically ventilated patients with septic shock: a prospective cohort study. *Critical Ultrasound Journal*, 7(1), 12.

<https://doi.org/10.1186/s13089-015-0029-1>

Ince, C. (2015). Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Critical Care*, 19(Suppl 3), S8. <https://doi.org/10.1186/cc14726>

Ince, C., Boerma, E. C., Cecconi, M., De Backer, D., Shapiro, N. I., Duranteau, J., Pinsky, M. R., Artigas, A., Teboul, J. L., Reiss, I. K. M., Aldecoa, C., Hutchings, S. D., Donati, A., Maggiorini, M., Taccone, F. S., Hernandez, G., Payen, D., Tibboel, D., Martin, D. S., ... Scheeren, T. W. L. (2018). Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 44(3), 281-299.

<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5070-7>

Jaber, S., Paugam, C., Futier, E., Lefrant, J. Y., Lasocki, S., Lescot, T., Pottecher, J., Demoule, A., Ferrandière, M., Asehnoune, K., Dellamonica, J., Velly, L., Abback, P. S., de Jong, A., Brunot, V., Belafia, F., Roquilly, A., Chanques, G., Muller, L., ... Kipnis, E. (2018). Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 392(10141), 31-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31080-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31080-8)

- Jacob, M., Bruegger, D., Rehm, M., Welsch, U., Conzen, P., & Becker, B. F. (2006). Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology*, *104*(6), 1223-1231. <https://doi.org/10.1097/00000542-200606000-00018>
- Jacob, M., Chappell, D., Hofmann-Kiefer, K., Conzen, P., & Rehm, M. (2008). A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*, *109*(4), 723-740. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181863117>
- Jalil, B., Thompson, P., Cavallazzi, R., Marik, P., Mann, J., El-Kersh, K., Guardiola, J., & Saad, M. (2018). Comparing Changes in Carotid Flow Time and Stroke Volume Induced by Passive Leg Raising. *American Journal of the Medical Sciences*, *355*(2), 168-173. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.09.006>
- Jardin, F., Fourme, T., Page, B., Loubieères, Y., Vieillard-Baron, A., Beauchet, A., & Bourdarias, J.-P. (1999). Persistent Preload Defect in Severe Sepsis Despite Fluid Loading. *Chest*, *116*(5), 1354-1359. <https://doi.org/10.1378/chest.116.5.1354>
- Johnston, M. G., Elias, R. M., Hayashi, A., & Nelson, W. (1987). Role of the lymphatic circulatory system in shock. *The Journal of burn care & rehabilitation*, *8*(6), 469-474.
- Junger, W. G., Rhind, S. G., Rizoli, S. B., Cuschieri, J., Shiu, M. Y., Baker, A. J., Li, L., Shek, P. N., Hoyt, D. B., & Bulger, E. M. (2012). Resuscitation of traumatic hemorrhagic shock patients with hypertonic saline-without dextran-inhibits neutrophil and endothelial cell activation. *Shock*, *38*(4), 341-350. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182635aca>
- Kanoore Edul, V. S., Enrico, C., Laviolle, B., Risso Vazquez, A., Ince, C., & Dubin, A. (2012). Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock*. *Critical Care Medicine*, *40*(5), 1443-1448. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823dae59>

- Karsten, E., Breen, E., & Herbert, B. R. (2018). Red blood cells are dynamic reservoirs of cytokines. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21387-w>
- Kashani, K., Omer, T., & Shaw, A. D. (2022). The Intensivist's Perspective of Shock, Volume Management, and Hemodynamic Monitoring. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17(5), 706-716. <https://doi.org/10.2215/CJN.14191021>
- Kattan, E., Castro, R., Vera, M., & Hernández, G. (2020). Optimal target in septic shock resuscitation. *Annals of Translational Medicine*, 8(12), 789-789. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1120>
- Kenny, J.-E. S. (2022). Assessing Fluid Intolerance with Doppler Ultrasonography: A Physiological Framework. *Medical Sciences*, 10(1), 12. <https://doi.org/10.3390/medsci10010012>
- Klingensmith, N. J., & Coopersmith, C. M. (2016). The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Critical Care Clinics*, 32(2), 203-212. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.11.004>
- Knaup, H., Stahl, K., Schmidt, B. M. W., Idowu, T. O., Busch, M., Wiesner, O., Welte, T., Haller, H., Kielstein, J. T., Hoeper, M. M., & David, S. (2018). Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Critical Care*, 22(1), 285. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2220-9>
- Koratala, A., & Reisinger, N. (2022). Venous Excess Doppler Ultrasound for the Nephrologist: Pearls and Pitfalls. *Kidney Medicine*, 4(7), 100482. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100482>
- Lamke, L. O., & Liljedahl, S. O. (1976). Plasma volume expansion after infusion of 5%, 20% and 25% albumin solutions in patients. *Resuscitation*, 5(2), 85-92. [https://doi.org/10.1016/0300-9572\(76\)90028-9](https://doi.org/10.1016/0300-9572(76)90028-9)

- Leone, M., Asfar, P., Radermacher, P., Vincent, J. L., & Martin, C. (2015). Optimizing mean arterial pressure in septic shock: A critical reappraisal of the literature. En *Critical Care* (Vol. 19, Número 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0794-z>
- Macarthur, H., Westfall, T. C., Riley, D. P., Misko, T. P., & Salvemini, D. (2000). Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(17), 9753-9758. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.17.9753>
- Malbrain, M. L. N. G., Marik, P. E., Witters, I., Cordemans, C., Kirkpatrick, A. W., Roberts, D. J., & Van Regenmortel, N. (2014). Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anestezjologia Intensywna Terapia*, 46(5), 361-380. <https://doi.org/10.5603/AIT.2014.0060>
- Malbrain, M. L. N. G., Van Regenmortel, N., Saugel, B., De Tavernier, B., Van Gaal, P. J., Joannes-Boyau, O., Teboul, J. L., Rice, T. W., Mythen, M., & Monnet, X. (2018). Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Annals of Intensive Care*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>
- Margarson, M. P., & Soni, N. C. (2004). Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *British Journal of Anaesthesia*, 92(6), 821-826. <https://doi.org/10.1093/bja/ae111>
- Marik, P. E., Linde-Zwirble, W. T., Bittner, E. A., Sahatjian, J., & Hansell, D. (2017). Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Medicine*, 43(5), 625-632. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4675-y>

- Martin, G. S., & Bassett, P. (2019). Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*, *50*, 144-154. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.031>
- Meßmer, K., Sunder-Plassmann, L., Jesch, F., Görnandt, L., Sinagowitz, E., Kessler, M., Pfeiffer, R., Horn, E., Höper, J., & Joachimsmeier, K. (1973). Oxygen supply to the tissues during limited normovolemic hemodilution. *Research in Experimental Medicine*, *159*(3), 152-166. <https://doi.org/10.1007/BF01851543>
- Miranda, M., Balarini, M., Caixeta, D., & Eliete Bouskela, X. (2016). Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *311*, 24-35. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00034.2016.-Abnormal>
- Monnet, X., Malbrain, M. L. N. G., & Pinsky, M. R. (2023). The prediction of fluid responsiveness. *Intensive Care Medicine*, *49*(1), 83-86. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06900-0>
- Moore, E. E., Moore, H. B., Kornblith, L. Z., Neal, M. D., Hoffman, M., Mutch, N. J., Schöchl, H., Hunt, B. J., & Sauaia, A. (2021). Trauma-induced coagulopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3>
- Mourik, N. Van, Metske, H. A., Hofstra, J. J., Binnekade, J. M., Geerts, B. F., Schultz, M. J., & Vlaar, A. P. J. (2019). Cumulative fluid balance predicts mortality and increases time on mechanical ventilation in ARDS patients: An observational cohort study. *PLoS ONE*, *14*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224563>
- Ng, K. F. J., Lam, C. C. K., & Chan, L. C. (2002). In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, *88*(4), 475-480. <https://doi.org/10.1093/bja/88.4.475>

- Norbert Gellerich, F., Trumbeckaite, S., Rüdiger Opalka, J., Frank Gellerich, J., Chen, Y., Neuhof, C., Redl, H., Werdan, K., & Zierz, S. (2002). Mitochondrial Dysfunction in Sepsis: Evidence from Bacteraemic Baboons and Endotoxaemic Rabbits. En *MINI REVIEW Receiûed Noûember* (Vol. 22, Número 1).
- O'Connor, M. E., & Prowle, J. R. (2015). Fluid Overload. *Critical Care Clinics*, 31(4), 803-821. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.013>
- Ospina-Tascón, G. A., Umaña, M., Bermúdez, W. F., Bautista-Rincón, D. F., Valencia, J. D., Madriñán, H. J., Hernandez, G., Bruhn, A., Arango-Dávila, C., & De Backer, D. (2016). Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Medicine*, 42(2), 211-221. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4133-2>
- Ospina-Tascon, G., Neves, A. P., Occhipinti, G., Donadello, K., Büchele, G., Simion, D., Chierogo, M. L., Silva, T. O., Fonseca, A., Vincent, J. L., & De Backer, D. (2010). Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Medicine*, 36(6), 949-955. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1843-3>
- Overgaard-Steensen, C., & Ring, T. (2013). Clinical review: Practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients R E V I E W. En *Critical Care* (Vol. 17). <http://ccforum.com/content/17/1/206>
- Perner, A., Prowle, J., Joannidis, M., Young, P., Hjortrup, P. B., & Pettilä, V. (2017). Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Medicine*, 43(6), 807-815. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4817-x>
- Pfortmueller, C. A., & Fleischmann, E. (2016). Acetate-buffered crystalloid fluids: Current knowledge, a systematic review. En *Journal of Critical Care* (Vol. 35, pp. 96-104). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.006>

- Pfortmueller, C. A., & Schefold, J. C. (2017). Hypertonic saline in critical illness - A systematic review. *Journal of Critical Care*, *42*, 168-177. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.06.019>
- Pinsky, M. R. (2014). My paper 20 years later: Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Intensive Care Medicine*, *40*(7), 935-941. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3294-8>
- Prowle, J. R., Echeverri, J. E., Ligabo, E. V., Ronco, C., & Bellomo, R. (2010). Fluid balance and acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*, *6*(2), 107-115. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.213>
- Quadri, S. K., Bhattacharjee, M., Parthasarathi, K., Tanita, T., & Bhattacharya, J. (2003). Endothelial barrier strengthening by activation of focal adhesion kinase. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(15), 13342-13349. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209922200>
- Raia, L., Gabarre, P., Bonny, V., Urbina, T., Missri, L., Boelle, P.-Y., Baudel, J.-L., Guidet, B., Maury, E., Joffre, J., & Ait-Oufella, H. (2022). Kinetics of capillary refill time after fluid challenge. *Annals of Intensive Care*, *12*(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01049-x>
- Reed, R. K., & Rubin, K. (2010). Transcapillary exchange: Role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovascular Research*, *87*(2), 211-217. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq143>
- Reinhart, W. H., & Nagy, C. (1995). Albumin affects erythrocyte aggregation and sedimentation. *European Journal of Clinical Investigation*, *25*(7), 523-528. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1995.tb01739.x>
- Rhee, P., Burris, D., Kaufmann, C., Pikoulis, M., Austin, B., Ling, G., Harviel, D., & Waxman, K. (1998). Lactated Ringer's Solution Resuscitation Causes Neutrophil Activation after Hemorrhagic Shock. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, *44*(2), 313-319. <https://doi.org/10.1097/00005373-199802000-00014>

- Rocha-e-Silva, M., & Poli de Figueiredo, L. F. (2005). Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics (São Paulo, Brazil)*, *60*(2), 159-172.
<https://doi.org/10.1590/S1807-59322005000200013>
- Rosner, M. H., Ostermann, M., Murugan, R., Prowle, J. R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mythen, M. G., & Shaw, A. D. (2014). Indications and management of mechanical fluid removal in critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, *113*(5), 764-771.
<https://doi.org/10.1093/bja/aeu297>
- Rossol, M., Pierer, M., Raulien, N., Quandt, D., Meusch, U., Rothe, K., Schubert, K., Schöneberg, T., Schaefer, M., Krügel, U., Smajilovic, S., Bräuner-Osborne, H., Baerwald, C., & Wagner, U. (2012). Extracellular Ca²⁺ is a danger signal activating the NLRP3 inflammasome through G protein-coupled calcium sensing receptors. *Nature Communications*, *3*(1), 1329. <https://doi.org/10.1038/ncomms2339>
- Sakr, Y., Chierego, M., Piagnerelli, M., Verdant, C., Dubois, M. J., Koch, M., Creteur, J., Gullo, A., Vincent, J. L., & De Backer, D. (2007). Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine*, *35*(7), 1639-1644. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000269936.73788.32>
- Sakr, Y., Dubois, M. J., De Backer, D., Creteur, J., & Vincent, J. L. (2004). Persistent-microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical Care Medicine*, *32*(9), 1825-1831.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000138558.16257.3F>
- Salazar Vázquez, B. Y., Martini, J., Chávez Negrete, A., Cabrales, P., Tsai, A. G., & Intaglietta, M. (2009). Microvascular benefits of increasing plasma viscosity and maintaining blood viscosity: Counterintuitive experimental findings. *Biorheology*, *46*(3), 167-179. <https://doi.org/10.3233/BIR-2009-0539>

- Scheinfeld, M. H., Bilali, A., & Koenigsberg, M. (2009). Understanding the Spectral Doppler Waveform of the Hepatic Veins in Health and Disease. *RadioGraphics*, 29(7), 2081-2098. <https://doi.org/10.1148/rg.297095715>
- SHIRES, G. T., CUNNINGHAM, J. N., BAKER, C. R. F., REEDER, S. F., ILLNER, H., WAGNER, I. Y., & MAHER, J. (1972). Alterations in Cellular Membrane Function During Hemorrhagic Shock in Primates. *Annals of Surgery*, 176(3), 288-295. <https://doi.org/10.1097/00000658-197209000-00004>
- Siddall, E., Khatri, M., & Radhakrishnan, J. (2017). Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney International*, 92(1), 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.029>
- Soldati, G., & Demi, M. (2017). The use of lung ultrasound images for the differential diagnosis of pulmonary and cardiac interstitial pathology. *Journal of Ultrasound*, 20(2), 91-96. <https://doi.org/10.1007/s40477-017-0244-7>
- Strandvik, G. F. (2009). Hypertonic saline in critical care: A review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia*, 64(9), 990-1003. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.05986.x>
- Suehiro, K., Morikage, N., Murakami, M., Yamashita, O., Ueda, K., Samura, M., Nakamura, K., & Hamano, K. (2014). Subcutaneous Tissue Ultrasonography in Legs with Dependent Edema and Secondary Lymphedema. *Annals of Vascular Diseases*, 7(1), 21-27. <https://doi.org/10.3400/avd.oa.13-00107>
- Tatara, T. (2016). Context-sensitive fluid therapy in critical illness. *Journal of Intensive Care*, 4(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0150-7>
- Teboul, J. L., Monnet, X., Chemla, D., & Michard, F. (2019). Arterial pulse pressure variation with mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(1), 22-31. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0088CI>

- Toledo Maciel, A., Teixeira Noritomi, D., & Park, M. (2012). Metabolic Acidosis in Sepsis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 10(3), 252-257.
<https://doi.org/10.2174/187153010791936900>
- Van Regenmortel, N., Langer, T., De Weerd, T., Roelant, E., Malbrain, M., Van den Wyngaert, T., & Jorens, P. (2022). Effect of sodium administration on fluid balance and sodium balance in health and the perioperative setting. Extended summary with additional insights from the MIHMoSA and TOPMAST studies. *Journal of Critical Care*, 67, 157-165. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.10.022>
- Ventetuolo, C. E., & Klinger, J. R. (2014). Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(5), 811-822.
<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-446FR>
- Via, G., Tavazzi, G., & Price, S. (2016). Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view. *Intensive Care Medicine*, 42(7), 1164-1167. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4357-9>
- Vieillard-Baron, A., Prigent, A., Repessé, X., Goude, M., Prat, G., Evrard, B., Charron, C., Vignon, P., & Geri, G. (2020). Right ventricular failure in septic shock: characterization, incidence and impact on fluid responsiveness. *Critical Care*, 24(1), 630.
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03345-z>
- Villalba, N., Baby, S., & Yuan, S. Y. (2021). The Endothelial Glycocalyx as a Double-Edged Sword in Microvascular Homeostasis and Pathogenesis. En *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 9). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.711003>

- Vincent, J. L., De Backer, D., & Wiedermann, C. J. (2016). Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin. *Journal of Critical Care*, 35, 161-167.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.04.019>
- Vincent, J. L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., Moreno, R., Carlet, J., Le Gall, J. R., & Payen, D. (2006). Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*, 34(2), 344-353.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A>
- Weisel, J. W., & Litvinov, R. I. (2019). Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. En *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (Vol. 17, Número 2, pp. 271-282). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jth.14360>
- Wollborn, J., Hassenzahl, L. O., Reker, D., Staehle, H. F., Omlor, A. M., Baar, W., Kaufmann, K. B., Ulbrich, F., Wunder, C., Utzolino, S., Buerkle, H., Kalbhenn, J., Heinrich, S., & Goebel, U. (2021). Diagnosing capillary leak in critically ill patients: development of an innovative scoring instrument for non-invasive detection. *Annals of Intensive Care*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00965-8>
- Woodcock, T. E., & Woodcock, T. M. (2012). Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 108(3), 384-394.
<https://doi.org/10.1093/bja/aer515>
- Yunos, M., Bellomo, R., Hegarty, C., Story, D., Ho, L., & Bailey, M. (2012). *Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults*. www.jama.com
- Zdolsek, M., & Hahn, R. G. (2022). Kinetics of 5% and 20% albumin: A controlled crossover trial in volunteers. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 66(7), 847-858.
<https://doi.org/10.1111/aas.14074>

- Zhang, H., Liu, Y., Zhang, Q., Wang, X., & Liu, D. (2022). Hepatic vein Doppler in critically ill patients: a reflection of central venous pressure or right ventricular systolic function? *BMC Anesthesiology*, 22(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01872-6>
- Zhang, J., Crichton, S., Dixon, A., Seylanova, N., Peng, Z. Y., & Ostermann, M. (2019). Cumulative fluid accumulation is associated with the development of acute kidney injury and non-recovery of renal function: A retrospective analysis. *Critical Care*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2673-5>
- Zhang, W., Gu, Y., Zhao, Y., Lian, J., Zeng, Q., Wang, X., Wu, J., & Gu, Q. (2023). Focused liquid ultrasonography in dropsy protocol for quantitative assessment of subcutaneous edema. *Critical Care*, 27(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04403-y>
- Zimmerman, R., Tsai, A. G., Salazar Vázquez, B. Y., Cabrales, P., Hofmann, A., Meier, J., Shander, A., Spahn, D. R., Friedman, J. M., Tartakovsky, D. M., & Intaglietta, M. (2017). Posttransfusion Increase of Hematocrit per se Does Not Improve Circulatory Oxygen Delivery due to Increased Blood Viscosity. *Anesthesia & Analgesia*, 124(5), 1547-1554. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002008>