

DES-RESUCITACIÓN EN LA SOBRECARGA DE FLUIDOS ASOCIADA A LA LESIÓN RENAL AGUDA

FERNANDO LOMBI¹, PABLO YOUNG², HERNÁN TRIMARCHI¹¹Servicio de Nefrología, ²Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Resumen Los resultados generales del tratamiento de la lesión renal aguda en los últimos años han mejorado casi de manera constante, aunque sin una comprensión completa de su fisiopatología. La respuesta a este interrogante radicaría en la comprensión del rol proactivo en lo que hace a la administración / remoción de los fluidos, abarcando todo el proceso de reanimación de los pacientes críticos, es decir no limitándose a la administración sino también al momento oportuno de la remoción de los mismos, buscando como principal objetivo mejorar la perfusión tisular. Se discute entre otros el papel clave que ejerce la integridad vascular en la sobrecarga de fluidos, haciendo hincapié en el papel del glicocálix endotelial. Las maniobras de des-resucitación activa con diuréticos o con terapias de soporte renal, podrían ser instrumentos cada vez más reconocidos en la aplicación de la sobrecarga de fluidos, en particular en aquellos pacientes con lesión renal aguda.

Palabras clave: lesión renal aguda, sobrecarga de fluidos, terapia de soporte renal

Abstract *Des-resuscitation in the overload of fluids associated with acute kidney injury.* In the last few years the general results in the treatment of acute kidney injury has improved constantly, without a complete comprehension of its pathophysiology. With this paradigm in mind, in these last few years we have seen an evolving comprehension of the possible answers that may be based on recognizing the more proactive role of fluid management in the resuscitation of critical patients, not limited only to the delivery of fluids, but also to their active removal, having as the principal objective the improvement of tissue perfusion. The key role of vascular integrity in fluid overload is discussed, emphasizing the role of the endothelial glycocalyx. Active des-resuscitation maneuvers with diuretics or with renal support therapies could be increasingly recognized instruments in the management of fluid overload, particularly in those patients with acute kidney injury.

Key words: acute kidney injury; fluid overload; renal support therapy

Los griegos tenían dos concepciones del tiempo, el *Kronos* que representaba al tiempo cronológico o secuencial en términos cuantitativos y el *Kairos* que se refería al tiempo indeterminado en el cual los hechos especiales acontecían, es decir se referían al momento oportuno, confiriéndole al tiempo una concepción cualitativa¹.

Los resultados generales del tratamiento de la lesión renal aguda (LRA) en los últimos años han mejorado sin una comprensión completa de su fisiopatología y sin contar con la aplicación de un tratamiento específico, sino solo a través de medidas de sostén y, de hecho, se ha duplicado la utilización de las terapias de soporte renal (TSR)².

La mejoría en la evolución podría deberse en parte a la aplicación de medidas de sostén, con la concepción del tiempo *Kairos*, personalizando el tratamiento con el

objeto de mejorar la perfusión tisular a través de una administración / remoción o gestión de fluidos más eficiente, asumiendo un rol proactivo durante todo el proceso de reanimación de los pacientes críticos, es decir no limitándose al aporte activo de fluidos sino también a la remoción activa de los mismos, fenómeno conocido como des-resucitación.

La administración excesiva de fluidos, la oliguria o ambas predisponen a los pacientes críticos a desarrollar sobrecarga de fluidos (SF), la cual se asocia con un mayor riesgo de morbi-mortalidad, en especial cuando se presenta con un aumento de peso corporal mayor al 10%. La SF se asocia con un mayor riesgo de LRA y a una recuperación renal reducida^{4,5}.

La SF afecta a través del edema tisular la función de los órganos, dado que impide el flujo sanguíneo capilar y el drenaje linfático, especialmente en órganos encapsulados como los riñones, propiciando la aparición y persistencia de la LRA dado que el edema no puede ser acomodado sin aumentar la presión hidrostática intersticial, causando un mayor deterioro de la perfusión y de la función orgánica⁶.

Recibido: 11-III-2019

Aceptado: 25-X-2019

Dirección postal: Dr. Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
e-mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

En los últimos años ha aumentado el reconocimiento del papel clave que ejerce la integridad vascular en la SF, siendo crucial el papel del glicocálix endotelial⁷.

El interrogante por develar consiste en saber si la mejoría obtenida en la evolución de la LRA se ha debido a una mejor gestión de fluidos a través de la aplicación de distintas maniobras de des-resucitación, llevadas a cabo en el momento oportuno (*Kairos*), ya sea motorizada por la utilización de diuréticos o por ultrafiltración (UF), o por inmunomodulación por hemo adsorción a través de la aplicación de TSR.

Rol del glicocálix en la formación de edema

En el modelo clásico de Starling el flujo de volumen (J_v) transendotelial se genera en forma directamente proporcional a la diferencia que existe entre, por un lado, el coeficiente de filtración (K) y su relación con el inter juego entre la presión hidrostática capilar (Ph_c) y la presión hidrostática intersticial (Ph_i) en el extremo arterial del lecho microvascular, hecho que genera la fuerza que motoriza el movimiento de los fluidos desde plasma hacia el intersticio y por otro lado, el coeficiente de reflexión entre la membrana-glicocálix-proteínas representa la permeabilidad capilar (σ), representado por el glicocálix, y su relación con el inter juego entre la presión oncótica del plasma (π_c) y la presión oncótica intersticial (π_i) a nivel extremo venular del lecho microvascular, situación que motorizará la reabsorción de los fluidos desde el intersticio a la luz de los vasos⁸. Siguiendo los elementos previamente señalados, éstos se representan a través de la siguiente fórmula:

$$J_v = K[(Ph_c - Ph_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

Sin embargo, gran parte del modelo experimental planteado por Starling ha evolucionado gracias a una comprensión emergente del papel del glicocálix endotelial. Estas consideraciones tienen particular importancia sobre las creencias arraigadas acerca de que el retorno de los fluidos a la circulación se generaba en el lecho venoso poscapilar y que la simple administración de fluidos osmóticamente activos podía aumentar la resorción de fluidos desde el tejido intersticial^{7,8}.

El glicocálix es una red compleja de proteoglicanos unidos a células, con cadenas laterales de glicosaminoglicanos (GAG) y sialoproteínas, que envuelven el lado luminal del endotelio, incluida la hendidura endotelial intercelular donde se producen los flujos de agua transcapilares intercelulares (permeabilidad paracelular)⁹. Mantiene fundamentalmente el gradiente oncótico a través de la barrera endotelial, propiedad atribuida a que en condiciones fisiológicas conserva una alta capacidad de reflexión para la albúmina y otras proteínas, debido a

la alta densidad de cargas eléctricas negativas contenidas en las cadenas laterales de los GAG, impidiendo el flujo de albúmina, principal determinante de la π_c ¹¹.

En el llamado modelo "paracelular" de permeabilidad, tanto los fluidos como los solutos fluyen del espacio intravascular al intersticial a través del glicocálix que cubre las hendiduras endoteliales. La presión oncótica sub-glicocálix ($\pi_{\text{sub-g}}$) juega un papel importante, ya que en condiciones fisiológicas es prácticamente inexistente, dado que este espacio se encuentra virtualmente libre de proteínas y se constituye como el principal determinante del flujo transcapilar⁷. La π_c si bien se opone al flujo transcapilar no logra revertir la filtración a través de la barrera endotelial. A partir de esta concepción se entiende porque la infusión de albúmina o coloides sintéticos no revierte el proceso de formación de edema. En condiciones normales, solo se filtran pequeñas cantidades de fluido y la mayoría vuelve a la circulación a través del sistema linfático. A partir de ello la integridad funcional del sistema linfático es esencial para evitar la formación de edema⁷.

La comprensión de la función glicocálix ha conducido entonces al desarrollo de un modelo de Starling modificado el cual se encuentra contenido en la siguiente ecuación:

$$J_v = (Ph_c - Ph_{\text{sub-g}}) - \sigma(\pi_c - \pi_{\text{sub-g}})$$

Estas observaciones tienen implicancias clínicas en determinadas condiciones patológicas, sobre todo cuando se interrumpe el glicocálix como en la sepsis, la cirugía mayor, el trauma y los estados post-isquémicos.

La interrupción del glicocálix aumenta el riesgo de formación de edema a través de la pérdida de gradiente π por la presencia de proteínas en el espacio del sub-glicocálix, y por un aumento de la Ph_c como consecuencia de una presión venosa elevada y por el grado de vasodilatación arteriolar precapilar, hecho que transmitirá directamente la presión sistémica al lecho capilar.

Es de destacar que casi todo el relleno vascular del intersticio se produce a través de los vasos linfáticos por flujos transcapilares lentos, unidireccionales y relativamente fijos, lo cual condiciona la tolerancia hemodinámica de los pacientes críticos a la eliminación de fluidos⁷.

El glicocálix también actúa como un "mecanotransductor" transmitiendo fuerzas de tensión a las células endoteliales a través de cambios de conformación, que llevan a la liberación de óxido nítrico, regulando el tono vasomotor y la distribución del flujo sanguíneo y oxígeno (O_2) a los tejidos periféricos^{7, 12, 13}.

Microcirculación y el fenómeno de perfusión tisular

El objetivo final de la reanimación con fluidos busca promover un conjunto de acciones específicas, centradas en

optimizar el transporte de O_2 hacia los tejidos periféricos cuyos principales determinantes están representados por los fenómenos de convección y difusión^{14, 15}.

En el caso de la convección, se relaciona con la cantidad de O_2 transportado desde el corazón hacia los capilares de la microcirculación.

La terapia con fluidos busca mejorar la convección contrarrestando los estados de hipovolemia verdadera que condicionan la oferta de O_2 a los tejidos periféricos. Dichos fenómenos pueden ser reflejados en la valoración de la hemodinamia funcional microcirculatoria (HFM), en la cual se constatará un flujo predominante de tipo convectivo lento el cual revertirá rápidamente con la administración de fluidos¹⁵.

El otro fenómeno es el representado por la difusión, en la cual la administración de fluidos en exceso generará edema intersticial y se objetivará una disminución de la densidad capilar funcional (DCF), lo cual limitará la difusión de O_2 desde los capilares hacia las mitocondrias condicionando la oferta de O_2 a los tejidos periféricos¹⁵. La remoción de fluidos, ya sea a través de diuréticos o UF por TSR, busca disminuir el edema intersticial en los tejidos periféricos y así mejorar el fenómeno de difusión de O_2 a expensas de acortar la distancia entre los capilares y las mitocondrias de los tejidos periféricos.

El equilibrio en la gestión de fluidos se encuentra comprendida entre la administración/remoción de los mismos y se representa a través de una curva en U que se observa en la Figura 1, cuyos extremos se asocian a un aumento de la morbi-mortalidad, destacándose un fenómeno pendular en esta curva la cual se caracteriza por la presencia en uno de los extremos de un patrón clínico de hipovolemia que cursa con una alteración de la convección y en el otro extremo por un patrón clínico de

sobrecarga de volumen el cual cursa con una alteración en la difusión¹⁵.

Macrocirculación y fluidos

La reanimación con fluidos a nivel de la macrocirculación busca generar un aumento del volumen minuto (VM) a expensas de aumentar el retorno venoso (RV), siempre y cuando ambos ventrículos estén funcionando en el extremo ascendente de la curva de Frank-Starling^{16, 17}. Según Guyton el RV está determinado por el gradiente de presión existente entre las venas periféricas y la aurícula derecha (presión venosa central o (PVC)¹⁶. La presión en el sistema venoso periférico está determinada por dos compartimentos teóricos, uno representado por el volumen no estresado (el cual se comporta como un compartimento de capacitancia en donde el aumento del volumen intravenoso no genera aumentos de la presión) y el volumen estresado (compartimento en el cual pequeños cambios en el volumen de llenado intravenoso generan aumentos de presión)¹⁷. El volumen estresado constituye el principal contribuyente de la presión de llenado circulatorio medio (PLCM) que a su vez representa el principal determinante del RV, por lo cual la expansión con fluidos busca aumentar la PLCM.

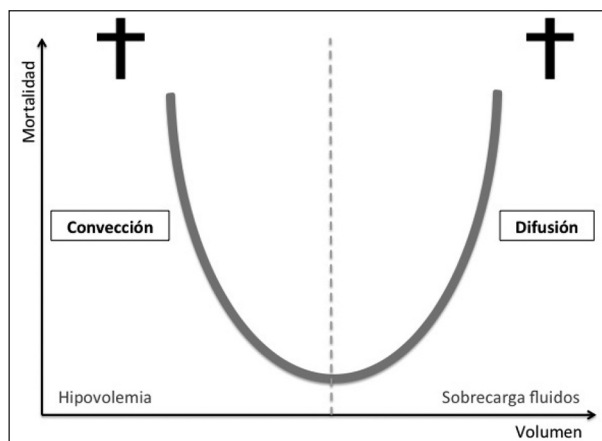
La PLCM equivale a la presión que distiende la vasculatura cuando el corazón está detenido (flujo cero) y las presiones en todos los segmentos del sistema de circulación se han igualado^{17, 18}. La PLCM en humanos normalmente está en el rango de 8-10 mmHg^{17, 18}. El sistema venoso tiene una gran capacitancia vascular y una distensibilidad constante, lo cual hace que grandes volúmenes de sangre generen cambios relativamente pequeños en la PLCM¹⁷.

Cualquier fenómeno que genere un aumento en las presiones de llenado en las cámaras cardíacas, particularmente en el lado derecho es decir en la PVC (fenómenos restrictivos del pericardio o disminución de la distensibilidad diastólica en el corazón normal) y se presente en forma más veloz que el aumento de la PLCM, influirá en el gradiente de RV, disminuyendo consecuentemente el VM¹⁹⁻²¹.

La PVC elevada disminuye el gradiente de RV y consecuentemente la presión de conducción del flujo de sangre a través de los diferentes órganos, afectando de manera especial al riñón, alterando la perfusión del mismo.

De esta forma, siempre y cuando la tensión arterial media (TAM) esté dentro del rango de autorregulación renal, la PVC se erigirá como el principal determinante del flujo sanguíneo capilar, es decir del acople entre la macro y microcirculación o coherencia hemodinámica, por lo que se deduce que la presión venosa tendrá un efecto mucho mayor en la microcirculación que la TAM^{22, 23}.

Fig. 1.- Representa una curva en U donde los extremos se relacionan con un aumento de morbi-mortalidad



Enfoque práctico en el proceso de reanimación

Un enfoque práctico para abordar el diagnóstico en los estados de hipoperfusión es el propuesto por el Grupo ADQI en su XII edición (Fig. 2) para valorar la administración / remoción fluidos a partir de un modelo que identifica 4 etapas en el proceso de reanimación nominado con el acrónimo ROSE (*Resuscitation - Optimization - Stabilization - Evacuation*) el cual incluye²⁴⁻²⁶:

1) Rescate: rápida expansión con fluidos, utilizado para la reanimación del paciente con *shock* potencialmente mortal (caracterizado por presión arterial baja, signo perfusión inadecuados, o ambos).

2) Optimización: sin peligro inmediato de muerte, encontrándose en una fase de “*shock* compensado” (con alto riesgo de descompensación) la administración de fluidos se hará con más cautela optimizando la función cardíaca para mejorar la perfusión tisular y así mitigar la disfunción orgánica.

3) Estabilización: la terapia de fluidos solo se utiliza para el mantenimiento ya que se alcanzó un equilibrio hemodinámico. Esta etapa se distingue por la ausencia de *shock* o de la amenaza inminente de *shock*.

4) Evacuación: la prioridad en esta etapa es generar balance negativo de fluidos, con el fin de mejorar la perfusión de los tejidos.

En el concepto de reanimación, así como se jerarquiza las maniobras iniciales que incluyen las etapas de resucitación-optimización (aporte activo de fluidos), se debe jerarquizar las etapas des-resucitación comprendidas por las etapas de estabilización- evacuación (remoción activa de fluidos)²⁷.

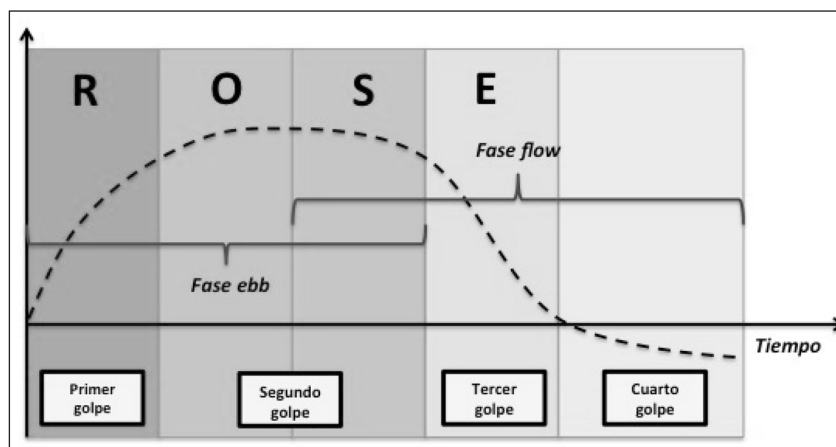
A su vez, las etapas de la reanimación se superponen sobre el modelo clásico de respuesta inflamatoria bimodal, representada inicialmente por la fase *ebb*

(pro-inflamatoria), la cual se caracteriza por una profusa vasoplejía, alteración del glicocálix con *leak* capilar y fuga transcálix de albúmina, lo cual disminuye la presión oncótica del plasma y aumenta la presión hidrostática de la microcirculación (por disminución del flujo venoso) favoreciendo la formación de edema (primer golpe, *first HIT*)²⁸. En el enfoque inicial de esta fase que contiene a las etapas de rescate-optimización se priorizará la administración de fluido persiguiendo como objetivo mejorar la perfusión orgánica y así evitar la evolución del cuadro hacia el síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) (segundo golpe, *second HIT*)²⁹. El balance positivo de fluidos es un rasgo distintivo de estas etapas y la cuantía del mismo es un marcador de la gravedad del cuadro³⁰.

Los pacientes que superan la fase *ebb* habitualmente alcanzan la homeostasis de mediadores inflamatorios dentro de los 3 primeros días, dando paso a la fase *flow*, la cual se caracteriza por la restauración de la estabilidad hemodinámica, la presión oncótica del plasma, la reconstitución del glicocálix, la diuresis y la movilización del fluido extravascular, generándose así un balance negativo de los fluidos recibidos como parte de la reanimación (coincidente con las etapas de estabilización- evacuación)³⁰.

De acuerdo a la gravedad de la respuesta inflamatoria, algunos no logran alcanzar la fase *flow*, evolucionando con persistencia de la inflamación sistémica con efecto en el glicocálix con fuga capilar y con persistencia de la fuga transcálix de albúmina, dicha etapa tardía del proceso inflamatorio es crítica dado que si no hay un empleo conservador de los fluidos, ello puede constituirse en un fuerte e independiente predictor de supervivencia³¹. Dicho cuadro se conoce como síndrome de permeabilidad global aumentado (SPGA) (tercer golpe *third HIT*), y típicamente se presenta en aquellos pacientes que no responden a las maniobras de reanimación con fluidos, perpetuando el edema intersticial, dando lugar, algunas veces, a un cuadro

Fig. 2.- Etapas de la reanimación ROSE (*Resuscitation - Optimization - Stabilization - Evacuation*) y su relación con las fases *ebb* y *flow*



conocido como síndrome policompartimental (SPC), el cual se caracteriza por el aumento de las presiones en dos o más compartimentos anatómicos: cabeza, tórax, abdomen y extremidades, generando un aumento en la resistencia venosa de los órganos dentro de los compartimentos con la consiguiente disminución en la presión de perfusión, contribuyendo a la progresión de la falla orgánica por trastornos de la oxigenación, desequilibrios electrolíticos, distorsión de la arquitectura tisular, obstrucción del flujo de los capilares y del drenaje linfático y alteración de la interacción célula-célula (Fig. 3)³²⁻³⁷. La sobrecarga de fluidos cuando es mayor al 10% del peso corporal se relaciona con un incremento de la morbi-mortalidad³⁷.

El edema no es detectable clínicamente hasta que el volumen de fluido intersticial haya aumentado hasta un 30% aproximadamente por encima del peso corporal (4-5 kg de peso corporal)³⁸. En la actualidad el balance de fluidos es cada vez más reconocido como un “signo vital” complementario o un “biomarcador” de gravedad en los pacientes críticos³⁹.

Es importante destacar que una de las consecuencias del balance positivo de fluidos consiste en el desarrollo de síndrome de hipertensión abdominal abonado por edema visceral, lo cual es un fuerte condicionante para el desarrollo de LRA por: aumento de la presión venosa, compresión extrarrenal y aumento de presión intersticial intrarrenal, que contrarresta el flujo sanguíneo renal (FSR) y reduce el flujo del gradiente glomerular de ultrafiltración²⁶⁻⁴⁰. En estas circunstancias la gravedad de la LRA puede estar solapada, dado que los valores de creatinina sérica (sCr) en este tipo de pacientes pueden estar diluidos en el contexto de la SF o bien pueden estar condicionados por el desarrollo de sarcopenia. Así mismo, la LRA puede comprometer la excreción de fluidos, condición que perpetua la SF⁴¹.

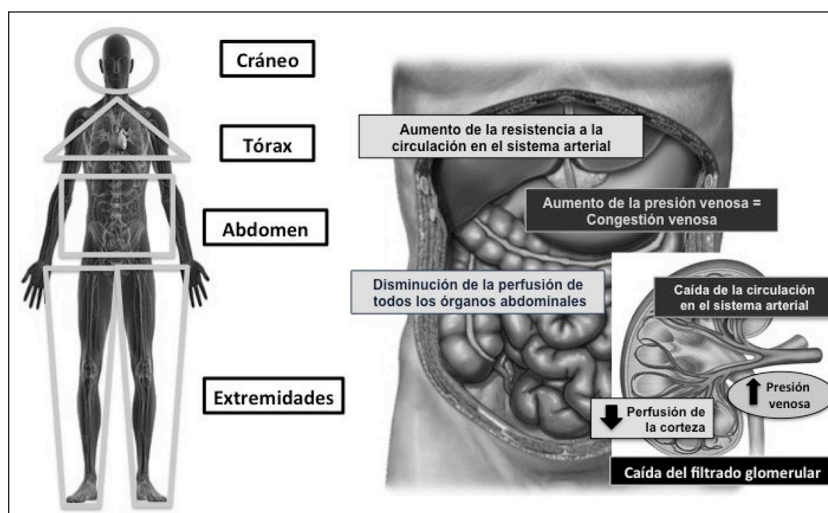
Durante la evolución de la LRA el comienzo de las medidas de des-resucitación se pueden llevar a cabo, ya sea en forma espontánea, farmacológica (diuréticos) o mecánica (ultrafiltración a partir de las TSR).

Si bien existe evidencia de que el uso de diuréticos para tratar la LRA establecida es ineficaz, en especial cuando el filtrado glomerular es menor a los 20 ml/min/1.73 m² dadas las limitaciones farmacodinámicas, su uso para controlar el balance de fluidos puede ser lógico y clínicamente compatible, siempre que la evaluación de la respuesta sea adecuada^{42,43}. En tal sentido Chawla y col. describieron una evaluación funcional de la “respuesta diurética” en la cabecera del paciente denominada: prueba de estrés con furosemida (FST), por la cual a aquéllos -con LRA en etapas tempranas (KDIGO estadio I o II) se les administraba una dosis única de furosemida (1-1.5 mg/kg) con el fin de evaluar la capacidad de respuesta, como un sustituto de la gravedad de la LRA y para predecir la gravedad de LRA (KDIGO estadio III). Los que presentaban una diuresis < 200 ml dentro de las 2 horas de la prueba de furosemida tenían una mayor probabilidad de deteriorar la LRA (sensibilidad 87%; especificidad 84%; Auc ROC 0.87); Quizás a partir de estas pruebas se podrían identificar a los que se beneficiarían con TSR de inicio⁴⁵.

La persistencia de la respuesta inflamatoria con el consecuente daño a nivel del glicocálix y la asociación con una baja π_c (hipoalbuminemia) condiciona el movimiento transcápsular de fluidos reduciendo la efectividad de los diuréticos.

A partir de este concepto se han desarrollado diferentes estrategias farmacológicas que promueven el balance negativo de fluidos. Una alternativa terapéutica en sujetos hipoalbuminémicos y con resistencia a los diuréticos, consiste en la administración conjunta del

Fig. 3.- Síndrome policompartimental y sus efectos en la circulación esplácnica



TAM: tensión arterial media; PIA: presión intra-abdominal

complejo albumina-furosemida endovenosa la cual genera un aumento de la natriuresis^{46, 47}.

Por otro lado, el inicio de la remoción mecánica de fluidos estaría indicada cuando existe una alta sospecha de futilidad o bien cuando falla el tratamiento farmacológico, evidenciándose un inadecuado volumen de diuresis para los ingresos del paciente, deterioro de la función renal, efectos adversos graves como "ototoxicidad" y complicaciones electrolíticas (alcalosis metabólica, hipomagnesiemia, hipokalemia e hiponatremia graves). Dentro de las TSR que promueven la remoción mecánica de fluidos se destacan las modalidades intermitentes, extendidas y continuas^{48, 49}. El objetivo es lograr un balance negativo neto de fluidos con la mayor estabilidad hemodinámica posible, permitiendo un drenaje linfático y un relleno vascular más fisiológico, logrando una eliminación lenta y sostenida del exceso de fluidos, con el fin de evitar la hipotensión arterial. Bajo estas condiciones las modalidades extendidas y continuas parecen ser las más apropiadas^{48, 49}.

Independientemente de la modalidad que se adopte para llevar adelante la des-resucitación debe evitarse un balance negativo desmesurado, dado el riesgo de generar hipovolemia, lo que resultaría nuevamente en una alteración de la convección generando hipoperfusión e hipoxia tisular (cuarto golpe, "fourth HIT" que es iatrogénico)³³.

Por último, siendo la afección del glicocálix un hecho distintivo durante la respuesta inflamatoria, la modulación de ésta a través de la remoción activa de citoquinas por técnicas de soporte extracorpóreas con filtros adsorbentes, como el CytoSorb[®], podrían tener efectos protectores sobre la integridad del glicocálix disminuyendo de esta forma la fuga de fluidos al intersticio⁵⁰.

En conclusión, basados en la ecuación de Starling modificada, la estrategia terapéutica en la gestión de fluidos a nivel microvascular debería apuntar a mejorar, por un lado la Ph_c a través de la disminución de la congestión venosa, y por otro lado al glicocálix a través de la modulación de la respuesta inflamatoria, en cuyo caso parece prometedora la utilización de las técnicas de adsorción extracorpóreas (CytoSorb[®]) con el fin de recuperar la integridad vascular e impedir la fuga de fluidos al intersticio.

Bajo esta concepción, la mejoría en la evolución de los pacientes con LRA podría deberse a la concepción del tiempo *Kairos* utilizado para personalizar el inicio del tratamiento de des-resucitación activa con diuréticos o con TSR, favoreciendo el balance negativo de fluidos con el fin de optimizar la perfusión de O_2 a los tejidos periféricos.

Declaración de intereses: Ninguno para declarar

Glosario

ADQI: *Acute dialysis quality initiative*
 DCF: Densidad capilar funcional
 FSR: Flujo sanguíneo renal

FST: Prueba de estrés con furosemida
 GAG: Glicosaminoglicanos
 HFH: Hemodinamia funcional microcirculatoria
 Jv: Flujo de volumen transendotelial
 K: Coeficiente de filtración
 KDIGO: *Kidney disease improving global outcomes*
 LRA: Lesión renal aguda
 O_2 : Oxígeno
 Ph_c : Presión hidrostática capilar
 Ph_i : Presión hidrostática intersticial
 PLCM: Presión de llenado circulatorio medio
 PVC: Presión venosa central
 RV: Retorno venoso
 sCr: Creatinina sérica
 SDOM: Síndrome de disfunción orgánica múltiple
 SPGA: Síndrome de permeabilidad global aumentado
 SPC: Síndrome policompartmental
 SF: Sobrecarga de fluidos
 TAM: Tensión arterial media
 TSR: Terapia de soporte renal
 UF: Ultrafiltración
 VM: Volumen minuto
 σ : Permeabilidad capilar
 π_c : Presión oncótica del plasma
 π_i : Presión oncótica intersticial
 π_{Sub-g} : Presión oncótica sub-glicocálix

Bibliografía

- White EC. *Kaironomia: On the Will-To-Invent*. Ithaca, Nueva York: Cornell University Press; 1987, p 13.
- Kellum JA. Are outcomes from severe acute kidney injury really improving? *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 909-17.
- Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 422-7.
- Prowle JR, Chua HR, Bagshaw SM, Bellomo R. Clinical review: volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury—a systematic review. *Crit Care* 2012; 16: 230.
- O'Connor ME, Prowle JR. Fluid overload. *Crit Care Clin* 2015; 31: 803-21.
- Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 198-210.
- Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108: 384-94.
- Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 541-57.
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454: 345-59.
- Li L, Ly M, Linhardt RJ. Proteoglycan sequence. *Mol Biosyst* 2012; 8: 1613-25.
- Yuan S, Rigor R. Structure and function of exchange microvessels. En: Granger DN, Granger JP (eds). *Regulation of Endothelial Barrier Function*. San Rafael (CA): Editorial Morgan & Claypool Life Sciences; 2010, p 1-13.
- Frati-Munari AC. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardio Mex* 2013; 83: 303-12.
- Pruitt BA. Protection from excessive resuscitation: 'Pushing the pendulum back'. *J Trauma* 2000; 49: 567-8.

14. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, et al. Cardiovascular dynamics section of the ESICM. 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 Med* 2018; 44: 281-99.
15. Ince C. The rationale for microcirculatory guided fluid therapy. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20: 301-8.
16. Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A. The role of venous return in critical illness and shock-part I: physiology. *Crit Care Med* 2013; 41: 250-7.
17. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; 35: 123-9.
18. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiol* 2008; 108: 735-48.
19. Peters J, Mack GW, Lister G. The importance of the peripheral circulation in critical illnesses. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1446-58.
20. Applegate RA, Johnston WE, Vinten-Johansen J, Klopfenstein HS, Little WC. Restraining effect of intact pericardium during acute volume loading. *Am J Physiol* 1992; 262: H1725-33.
21. Tyson GS, Maier GW, Olsen CO, Davis JW, Rankin JS. Pericardial influences on ventricular filling in the conscious dog. An analysis based on pericardial pressure. *Circ Res* 1984; 54: 173-84.
22. Fragata J, Areias JC. Effects of gradual volume loading on left ventricular diastolic function in dogs: implications for the optimisation of cardiac output. *Heart* 1996; 75: 352-7.
23. Vellinga NA, Ince C, Boerma EC. Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis. *BMC Anesthesiol* 2013; 13: 17.
24. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 107-15.
25. Chawla LS, Ince C, Chappell D, et al. ADQI XII Fluids Workgroup. Vascular content, tone, integrity and haemodynamics for guiding fluid therapy: a conceptual approach. *Br J Anaesth* 2014; 113: 748-55.
26. Malbrain ML, Van Regenmortel N, Saugel B, et al. 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. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 66.
27. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth* 2014; 113: 740-7.
28. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1: 781-4.
29. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
30. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care* 2008; 12: 169.
31. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125: 680-7.
32. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009; 136: 102-9.
33. Cordemans C, De laet I, Van Regenmortel N, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extra-vascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak and fluid balance. *Ann Intensive Care* 2012; 2 (Suppl 1): S1.
34. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1190-206.
35. Malbrain ML, Wilmer A. The polycompartment syndrome: towards an understanding of the interactions between different compartments! *Intensive Care Med* 2007; 33: 1869-72.
36. Malbrain ML, De laet I. A new concept: the polycompartment syndrome - Part 1. *Int J Intensive Care* 2008; 53: 19-24.
37. Malbrain ML, De laet I. A new concept: the polycompartment syndrome - Part 2. *Int J Intensive Care* 2009; 56: 19-25.
38. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 107-15.
39. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, 8 ed. Philadelphia: Editorial Saunders; 1991, Chapter 24-25, p 274-329.
40. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical care* 2008; 12: 169.
41. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010; 14: R82.
42. Silbert BI, Ho KM, Lipman J, et al. Determinants of urinary output response to IV furosemide in acute kidney injury: a pharmacokinetic/pharmacodynamic study. *Crit Care Med* 2016; 44: e923-9.
43. Goldstein S, Bagshaw S, Cecconi M, et al. ADQI XII Investigators Group. Pharmacological management of fluid overload. *Br J Anaesth* 2014; 113: 756-63.
44. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288: 2547-53.
45. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013; 17: R207.
46. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Intratubular albumin blunts the response to furosemide—a mechanism for diuretic resistance in the nephrotic syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 1097-101.
47. Elwell RJ, Spencer AP, Eisele G. Combined furosemide and human albumin treatment for diuretic-resistant edema. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 695-700.
48. Cordemans C, De laet I, Van Regenmortel N, et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intraabdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Annals Intensive Care* 2012; 2(Suppl 1): S15.
49. Rosner MH, Ostermann M, Murugan R, et al. ADQI XII Investigators Group. Indications and management of mechanical fluid removal in critical illness. *Br J Anaesth* 2014; 113: 764-71.
50. David S, Thamm K, Schmidt BMW, Falk CS, Kielstein JT. Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. *J Intensive Care* 2017; 5: 12.