



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado e Investigación



**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición**  
**“Salvador Zubirán”**

---

**TÍTULO:**

**“Cinética de volumen de soluciones cristaloides en pacientes críticamente enfermos con COVID-19”**

Tesis de posgrado para obtener el título de especialista en: **Anestesiología**

**PRESENTA:**

**Dra. Consuelo Guadalupe Tinajero Patiño**

Residente de tercer año de la especialidad de Anestesiología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “*Salvador Zubirán*”  
(INCMNSZ)

**ASESOR DE TESIS:**

**Dr. Gustavo Lugo Goytia**

Médico anestesiólogo  
Profesor adscrito al Servicio de Anestesiología del INCMNSZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“Cinética de volumen de soluciones cristaloides  
en pacientes críticamente enfermos con  
COVID-19”**

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
Director de Enseñanza del INCMNSZ

**Dr. Víctor Manuel Acosta Nava**  
Jefe del Departamento de Anestesiología del INCMNSZ  
Profesor titular del curso de Anestesiología

**Dr. Gustavo Lugo Goytia**  
Profesor Adscrito al Servicio de Anestesiología del INCMNSZ  
Tutor de Tesis

**Dra. Consuelo Guadalupe  
Tinajero Patiño**  
Residente de Anestesiología del INCMNSZ

## **Dedicatoria**

Para mi familia, pareja, maestros y amigos.

***“Como un testimonio de respeto,  
Cariño y eterno agradecimiento”***

Gracias por el apoyo que me brindan, sus consejos,  
por su ejemplo de superación incansable,  
por su comprensión y confianza,  
por su amor y amistad incondicional,  
y porque en los momentos más difíciles  
me alentaron a seguir adelante.

Hoy se ven culminados nuestros esfuerzos y mis deseos,  
iniciándose así otra nueva etapa en mi vida,  
en la que siempre seguirán en mi corazón.

A Dios y a ustedes

**GRACIAS**

**Consuelo Guadalupe Tinajero Patiño**

## Índice

1. Antecedentes y marco teórico.....	5
1.1 Síndrome de dificultad respiratoria aguda .....	6
1.2 Endotelio vascular .....	7
1.3 Fuga vascular y el edema pulmonar en pacientes con COVID-19. ....	9
1.4 El glucocálix.....	12
1.5 Tormenta de citocinas .....	15
1.6 Terapia hídrica.....	16
1.7 Cinética de volumen.....	18
2. Planteamiento del problema .....	22
2.1 Pregunta de investigación .....	22
3. Justificación .....	23
4. Hipótesis.....	24
5. Objetivos.....	24
Específicos.....	24
6. Materiales y Métodos .....	25
6.1 Diseño .....	25
6.2 Metodología.....	25
6.2.1. Procedimientos.....	26
6.2.2. Mediciones .....	26
6.3 Criterios de selección. ....	27
6.3.1. Pacientes.....	27
6.3.2. Criterios de inclusión. ....	28
6.3.3. Criterios de exclusión. ....	28
6.3.4. Criterios de eliminación .....	29
6.4 Tamaño de muestra.....	29
6.5 Modelo cinético de volumen de fluido.....	29
6.6 Modelo cinético de fluidos de población .....	33
6.6.1. Modelo estructural .....	33
6.7 Modelos interindividuales y de error .....	33
6.8 Análisis de covariables .....	34
6.9 Evaluación del modelo.....	34
6.10 Simulaciones.....	35
7. Resultados.....	36
Tabla 1. Características basales de los pacientes .....	38
Tabla 2. Parámetros poblacionales de la cinética de volumen.....	40
8. Discusión .....	41
9. Conclusión.....	44
10. Bibliografía.....	45
11. Anexos .....	51

## 1.

### **Antecedentes y marco teórico.**

A principios de diciembre de 2019 se identificaron los primeros casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei (1). El patógeno se identificó como un nuevo betacoronavirus de ARN con envoltura que actualmente se denomina coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), que tiene una similitud filogenética con el SARS-CoV (2)(3). Se notificaron infecciones entrabajadores médicos y grupos familiares y se confirmó la transmisión de persona a persona (4). Se realizó un análisis filogenético de SARS-CoV-2 secuenciado a partir de muestras de nueve pacientes con neumonía viral en 3 hospitales de Wuhan, se demostró que el virus pertenece al subgénero Sarbecovirus.

El SARS-CoV-2 fue más similar a dos cepas de coronavirus derivadas de murciélagos, bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, que a los coronavirus conocidos que infectan a humanos, incluido el virus que causó el brote de SARS de 2003. Estos datos son consistentes con un reservorio de murciélago para los coronavirus en general y para SARS-CoV-2 en particular (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) una emergencia de salud pública de importancia internacional (5). Hasta agosto de 2020, un total de 20,188,678 casos han sido documentados a nivel mundial, con un total de 738,910 muertes registradas por esta causa (6). Si bien el conocimiento sobre las características epidemiológicas y las herramientas de diagnóstico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) está evolucionando rápidamente, persiste la incertidumbre que rodea varios aspectos de sus estrategias de manejo óptimas, dentro de ellas, el manejo hídrico (7). Debido a la falta de datos sobre estrategias de tratamiento específicas para los casos más severos de COVID-19, la evidencia disponible sobre el manejo de los enfermos críticos debe extrapolarse de las características clínicas de esta enfermedad potencialmente mortal (8).

La infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por una variabilidad sustancial de síndromes clínicos, que van desde personas infectadas asintomáticas o con síntomas leves, hasta una pequeña proporción de pacientes con un desenlace fatal (9). En una etapa temprana, los pacientes infectados generalmente presentan síntomas leves de infección de las vías respiratorias superiores similares al resfriado común. En el 5% de los pacientes las manifestaciones son críticas, como insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica (9)(1).

La principal causa de mortalidad en pacientes con COVID-19 es la insuficiencia respiratoria hipóxica por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (9)(1). Se cree que, de manera similar al papel clave que juegan las células endoteliales (CE) en el SDRA inducido por otras causas, las CE juegan un papel central en la patogénesis del SDRA y falla multiorgánica en pacientes con COVID-19. La evidencia emergente sugiere que las CE contribuyen al inicio y la propagación del SDRA en COVID-19 al alterar la integridad de la barrera vascular y promover un estado procoagulante, inducir inflamación vascular (endotelitis) y permitir la infiltración de células inflamatorias (10).

### **1.1 Síndrome de dificultad respiratoria aguda**

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una causa común de insuficiencia respiratoria en pacientes críticos y se define por la aparición aguda de edema pulmonar no cardiogénico, hipoxemia y la necesidad de ventilación mecánica producido por una lesión pulmonar directa o indirecta. El SDRA ocurre con mayor frecuencia en el contexto de neumonía, septicemia, aspiración del contenido gástrico o traumatismo grave y está presente en alrededor de 10% de todos los pacientes en las unidades de cuidados intensivos en todo el mundo. Las muestras patológicas de pacientes con SDRA con frecuencia revelan daño alveolar difuso, y los estudios de laboratorio han demostrado lesión tanto del epitelio alveolar como del endotelio pulmonar, lo que da como resultado la acumulación de líquido edematoso inflamatorio rico en proteínas en el espacio alveolar. El diagnóstico se basa en

criterios sindrómicos de consenso, con modificaciones para entornos de escasos recursos y en pacientes pediátricos (11)(12).

Tras la descripción inicial del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) por Ashbaugh et al<sup>2</sup> en 1967, se propusieron y utilizaron múltiples definiciones hasta la publicación en 1994 de la definición de la Conferencia de Consenso Europeo-Americana (AECC) (13); estos criterios se actualizaron en 2012 en la denominada definición de Berlín de SDRA en adultos (12).

El manejo del SDRA se enfoca en el diagnóstico y tratamiento de infecciones, soporte respiratorio (incluyendo suplementación con oxígeno y ventilación con presión positiva), manejo cuidadoso de líquidos y medidas generales de apoyo como suplementos nutricionales (11).

Desde 1978, varios estudios preclínicos indicaron que la presión hidrostática vascular pulmonar elevada aumentaba la cantidad de edema pulmonar en modelos animales de SDRA (14). En 2006, un ensayo clínico aleatorizado en 1000 pacientes con SDRA demostró que la adopción de un enfoque conservador de líquidos después de que se resolvió el choque dependiente de vasopresores condujo a un aumento de los días sin ventilador y a una mejoría en el índice de oxigenación (15). Desde ese ensayo, se recomendó un enfoque simplificado de conservación de líquidos para reducir el balance hídrico general a 500-1.000 ml por día en pacientes con SDRA que ya no se encuentran en choque mediante la reducción de líquidos intravenosos y el uso de diuréticos. Algunos han advertido contra el manejo de líquidos demasiado conservador, citando un pequeño estudio que sugirió que una estrategia conservadora de líquidos podría estar asociada con deterioro cognitivo a largo plazo; sin embargo, las cuestiones metodológicas, el posible sesgo de supervivencia y el escaso poder limitan las conclusiones definitivas (15)(16).

## **1.2 Endotelio vascular**

Mecánicamente, las complicaciones pulmonares en la infección por SARS-CoV-2 son el resultado de una ruptura de la barrera vascular, que



produce edema tisular, endotelitis, activación de vías de coagulación con posible desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) e infiltración celular inflamatoria desregulada, los cuales en conjunto se conocen como disfunción endotelial (17) (18).

El endotelio vascular consiste en una lámina continua o monocapa de CE que recubre la capa más interna de la pared de los vasos en todas las arterias y venas en su luz (18)(19). Como la interfaz principal entre la sangre y varios tejidos del cuerpo, exhibe una amplia gama de roles y actividades, entre las que se encuentran: filtración de fluidos vasculares y macromoléculas, regulación del tono vascular, reclutamiento de neutrófilos y tráfico de hormonas (20).

El endotelio vascular es un órgano activo paracrino, autocrino y endócrino indispensable para el mantenimiento de la homeostasis (18). El endotelio puede generar una amplia gama de compuestos vasoactivos y señales, la mayoría de los cuales actúan localmente para ajustar el flujo sanguíneo de manera dinámica para que coincida con consumo metabólico del tejido. También sirve como el sitio inicial de interacción para las células inmunes que ingresan a los tejidos en respuesta al daño y actúa para facilitar las acciones de los sistemas inmunes innato y adquirido. Además de representar el principal tipo de célula responsable de la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) dentro de la vasculatura, el endotelio también es una fuente de vesículas o micropartículas extracelulares para el transporte de moléculas de señalización y otros materiales celulares a los alrededores, o sitios remotos, en el cuerpo (19).

Durante la homeostasis, el endotelio, rodeado de células murales (pericitos), mantiene la integridad vascular y la función de barrera, previene la inflamación al limitar las interacciones entre células endoteliales-células inmunes y células endoteliales-plaquetas e inhibe la coagulación expresando inhibidores de la misma y expresando enzimas líticas de los coágulos sanguíneos que se generan y produciendo el glucocálix el cual tiene propiedades anticoagulantes (18).

### **1.3 Fuga vascular y el edema pulmonar en pacientes con COVID-19.**

La fuga vascular y el edema pulmonar en pacientes con COVID-19 severo son causados por múltiples mecanismos. El primero de ellos es causado directamente por la infección e inflamación difusa de las CE ya que se detectaron CE infectadas con SARS-CoV-2 in vitro en órganos como pulmón, corazón, riñón e hígado de pacientes fallecidos. Estas CE exhibieron acumulación de células inflamatorias, endotelitis generalizada caracterizada por disfunción de la CE, lisis y muerte (21).

En segundo lugar, para ingresar a las células, el SARS-CoV-2 se une al receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), lo que altera la actividad de dicho receptor (21).

La identificación de la ECA2 se llevó a cabo tras identificarlo como receptor del Coronavirus en el síndrome respiratorio agudo grave y con este, la importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la función pulmonar (22). La ECA2 es una enzima homologa a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), cuyo mecanismo es la degradación de la angiotensina I en 3 metabolitos (angiotensina III, con actividad menos eficaz a la angiotensina II, angiotensina IV que puede causar vasodilatación y natriuresis y angiotensina 1-7 con función opuesta a la angiotensina II, vasodilatador y antiproliferativo) y también degrada a la angiotensina I en angiotensina 1-9, un péptido inactivo (23)(24). El receptor de la ECA2 contrarresta los efectos vasopresores de la angiotensina, la actividad reducida de esta enzima activa indirectamente la vía de calicreína-bradiquinina y aumenta la permeabilidad vascular (22). El receptor ECA2 se expresa tanto en pulmones sanos como en los patológicos y en las CE de múltiples órganos como corazón y riñón. En pulmones sanos, está presente en las células epiteliales alveolares (tipos 1 y 2) y en los capilares endoteliales (25)(26).

La ECA2 fue capaz de proteger los pulmones murinos frente a una lesión aguda grave producida experimentalmente y la pérdida de la expresión de esta enzima en ratones mutantes llevó a un aumento de la permeabilidad

vascular y del edema pulmonar, a la acumulación de neutrófilos y al empeoramiento de la función pulmonar; por otra parte, el tratamiento con la proteína recombinante de la ECA2 mejoró los síntomas de la lesión pulmonar aguda en este estudio (23).

Los ratones con delección del gen de la ECA2 sometidos a sobrecarga de volumen mediante constricción aórtica transversal presentaron congestión pulmonar, dicho aumento fue reversible con el tratamiento con ARA-II (27).

También se demostró una disminución de la expresión de la ECA2 en el pulmón asociada con el envejecimiento y dicha disminución es más marcada en ratones macho que hembras (26).

En tercer lugar, los neutrófilos activados, reclutados por EC pulmonar, producen mediadores histotóxicos que incluyen especies reactivas de oxígeno (ROS). La activación tipo I de las células endoteliales mediada por receptores acoplados a la proteína G (GPCR) activa la subunidad  $\alpha_q$  de la proteína G y hace que las células endoteliales aumenten el flujo sanguíneo, lo que mejora el suministro de leucocitos al tejido, aumenta la pérdida de proteínas plasmáticas a nivel tisular (esto genera una matriz provisional para apoyar los leucocitos) y promover la unión y activación de neutrófilos, lo que fomenta su extravasación en un sitio inflamatorio. Las respuestas de activación de tipo I son rápidas, independientes de la síntesis de proteínas y transitorias, y se terminan espontáneamente en 10-20 minutos (17)(18).

En cuarto lugar, las células inmunes, las citocinas inflamatorias y las moléculas vasoactivas conducen a una mayor contractilidad de la CE, a su vez, esto separa las CE, lo que lleva a aflojamiento y creación de brechas interendoteliales (17).

En respuesta a la unión de un ligando al receptor heterotrimérico acoplado a proteína G (GPCR), la subunidad  $\alpha_q$  de la proteína G heterotrimérica intercambia guanósín difosfato (GDP) por guanósín trifosfato (GTP) y posteriormente activa la fosfolipasa  $C\beta$  (PLC $\beta$ ). Esta enzima escinde el fosfatidilinositol-4,5 difosfato (PtdIns (4,5) P<sub>2</sub>) que está en la membrana plasmática, libera inositol 1,4,5 trifosfato (InsP<sub>3</sub>), que a su vez

desencadena la liberación de iones  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo endoplásmico (ER). El diacilglicerol (DAG) permanece en la membrana como un subproducto de esta reacción. El aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  libre citosólico activa la enzima fosfolipasa celular A2 (cPLA2), que corta la fosfatidilcolina (PC) en la membrana plasmática para producir ácido araquidónico y lisofosfatidilcolina. El ácido araquidónico es convertido por la ciclooxigenasa-1 (COX1, también conocida como prostaglandina H sintasa 1) y la prostaciclina sintasa en prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>, también conocida como prostaciclina), un potente vasodilatador que relaja el músculo liso vascular. Los niveles elevados de  $\text{Ca}^{2+}$  libre también pueden unirse a la proteína adaptadora citosólica calmodulina. El complejo  $\text{Ca}^{2+}$  – calmodulina activa el óxido nítrico sintasa 3 (NOS3), produce óxido nítrico (NO), que puede sinergizar PGI<sub>2</sub> para relajar las células musculares lisas. Al mismo tiempo, la fuga vascular de las proteínas plasmáticas implica interacciones entre las vías  $\text{Ca}^{2+}$  y RHO. El complejo  $\text{Ca}^{2+}$  – calmodulina también activa la enzima quinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK), que fosforila la cadena ligera de miosina (MLC).

Normalmente, esta reacción termina rápidamente mediada por la MLC fosfatasa, pero esta enzima puede ser inactivada por una vía que involucra las subunidades  $\beta\gamma$  de la proteína G heterotrimérica. La MLC fosforilada contrae filamentos de actina, que se unen a las proteínas que forman la unión estrecha y los complejos de unión adherentes entre las células endoteliales. Esto abre las uniones, especialmente en las células endoteliales venulares, promoviendo la fuga vascular de las proteínas plasmáticas. La MLC fosforilada también inicia la exocitosis de los cuerpos de Weibel-Palade (WPB), llevando la selectina P a la superficie celular. La lisofosfatidilcolina, producida como un subproducto de la reacción que liberó el ácido araquidónico de la PC, puede acetilarse rápidamente mediante por la acetilasa del factor activador de plaquetas (PAF), generando una forma fácil de PAF que puede residir en la membrana plasmática y enviar señales de activación a la banda P selectina de Leucocitos iniciando la diapédesis (18).

Finalmente, las citocinas IL-1 $\beta$  y el TNF activan las glucuronidasas que degradan el glucocálix. También regulan al alza el ácido hialurónico sintasa 2,

lo que aumenta la deposición de ácido hialurónico en la matriz extracelular y promueve la retención de líquidos. Juntos, estos mecanismos conducen a una mayor permeabilidad y fuga vascular (17).

#### **1.4 El glucocálix**

El glucocálix es una estructura bioquímica dinámica y compleja que consta de proteoglicanos, glicoproteínas y proteínas solubles que recubre la membrana luminal de las CE (28)(29). El glucocálix endotelial es uno de los determinantes de la permeabilidad vascular, la coagulación, la trombosis y el tono vascular (mediante las interacciones entre las células endoteliales y las células sanguíneas circulantes, actúa como un mecanosensor del estrés por cizallamiento del flujo sanguíneo). El glucocálix endotelial está involucrado en importantes procesos fisiológicos como la regulación del flujo de nutrientes, diversas moléculas biológicamente activas y células sanguíneas y patológicos como la inflamación, sepsis, lesión pulmonar aguda y la cardiopatía isquémica (30).

El glucocálix actúa como mecanotransductor, transduciendo los estímulos mecánicos en señales intracelulares que controlan la estructura y las funciones endoteliales. La distorsión mecánica del glucocálix genera fuerzas que deforman el citoesqueleto subyacente. Esto aumenta la expresión endotelial de óxido nítrico sintasa (eNOS), que cataliza la producción de óxido nítrico (NO). Por lo tanto, la vasodilatación mediada por glucocálix es un fenómeno puramente mecánico y esto la separa de otros modos de vasodilatación mediada por NO, incluidas las interacciones ligando-receptor y la activación de las vías metabólicas de las células endoteliales (31). Otra de las funciones del glucocálix es repeler los glóbulos rojos del endotelio y protegerlo de las interacciones de leucocitos y plaquetas. Las moléculas de adhesión celular (selectinas e integrinas) se proyectan en la luz vascular y están encerradas dentro del glucocálix. En consecuencia, un glucocálix dañado da como resultado una mayor adhesión de leucocitos y plaquetas (32). El rol del glucocálix en la coagulación es mediante la creación de un endotelio liso facilita

el flujo sanguíneo laminar y forma una superficie profibrinolítica y antitrombótica mediada por la antitrombina III unida a la superficie endotelial (30).

Situado en el endotelio luminal, el glucocálix está especialmente preparado para regular la permeabilidad vascular y la conductancia hidráulica (31). El principio clásico de Starling propuso que el intercambio del líquido a nivel microvascular estaba determinado por un equilibrio entre presiones hidrostáticas y oncóticas en relación con la pared vascular semipermeable; además, este movimiento del agua estaba regulado por uniones en los espacios intercelulares.

En el extremo arteriolar del capilar, el gradiente de presión hidrostática es mayor que el gradiente de presión oncótica; por lo tanto, el líquido se ultrafiltra hacia el espacio intersticial. Por el contrario, en las vénulas poscapilares, la presión hidrostática es baja y las fuerzas oncóticas se vuelven dominantes, lo que atrae parte del líquido ultrafiltrado de regreso al compartimiento intravascular. El líquido restante depende del drenaje linfático para mediar su retorno a la circulación. Sin embargo, en 2004, Adamson y sus colegas revelaron que el efecto de la presión oncótica intersticial sobre el intercambio de fluidos transvasculares era menor de lo que se podría predecir a partir del modelo clásico de Starling (33).

Mediante la revisión en 2010 del modelo Starling por Levick y Michel, se sugirió en primer lugar, que los capilares filtran líquido hacia el espacio intersticial a lo largo de toda su longitud, y no solo en el extremo arteriolar y que la reabsorción de líquido intersticial a través de las vénulas no ocurre; más bien, el líquido ultrafiltrado vuelve casi en su totalidad a la circulación en forma de linfa.

En segundo lugar, que las fuerzas de Starling se aplican a través del glucocálix endotelial, que ahora se considera el tamiz molecular para las proteínas plasmáticas. En otras palabras, los gradientes involucrados no están entre la presión oncótica intersticial y la presión oncótica intravascular como se había descrito, sino que, el lugar de la presión oncótica intersticial es ocupado por la presión oncótica dentro de un espacio subglucocalicial (espacio potencial

entre el glucocálix y el endotelio vascular), como la fuerza clave que se opone a la filtración de fluidos y que está completamente libre de proteínas, la mayor parte del tiempo (34)(20).

El desprendimiento y la síntesis del glucocálix endotelial están controlados por enzimas, hormonas y fuerzas de estrés por cizallamiento del fluido (30). El desprendimiento patológico del glucocálix se produce en respuesta al estrés celular mecánico, citocinas y endotoxinas, mediadores inflamatorios, péptido natriurético auricular, lesión por isquemia-reperfusión, radicales libres de oxígeno, hiperglucemia, sepsis, shock e hipervolemia y se asocia con muchos estados de enfermedad, trauma, cirugía de derivación y el uso inadecuado de líquidos intravenosos (30)(35). Los efectos de una carga de volumen para expandir el espacio intravascular en situaciones específicas pueden causar el desprendimiento de glucocálix (36). La hemodilución hipervolémica aguda causa estrés mecánico y lesión al glucocálix mediada por péptidos natriuréticos un proceso mediado por una vía proteolítica unida a GMP cíclico (37).

Cualquier daño del glucocálix puede tener consecuencias adversas, como una mayor permeabilidad vascular y edema intersticial, respuestas vasculares atenuadas al estrés por cizallamiento, agregación plaquetaria, adhesión de leucocitos, reología microvascular alterada y generación de un entorno protrombótico (30). La integridad o "fuga" de esta capa, y por lo tanto el potencial para el desarrollo de edema intersticial, varía sustancialmente entre los sistemas de órganos, y más aún bajo condiciones particulares como la inflamación (28)(29). Los mediadores inflamatorios causan desprendimiento de glucocálix durante la inflamación, el trauma y la sepsis (35). Los eventos fisiopatológicos incluyen fuga capilar, una mayor permeabilidad vascular a las macromoléculas, edema tisular e hipovolemia relativa. Otros mediadores inflamatorios que interrumpen el glucocálix incluyen la proteína C reactiva, adenosina, bradiquinina y lipopolisacárido bacteriano (35)(30). La disfunción orgánica local o sistémica, incluido el síndrome de respuesta inflamatoria

sistémica, ocurre como resultado de la disfunción microvascular subyacente de las células endoteliales y el glucocálix (38).

### **1.5 Tormenta de citocinas**

Muchos pacientes con COVID-19 grave muestran signos de una tormenta de citocinas (39). Los altos niveles de citocinas amplifican el proceso destructivo al conducir a una mayor disfunción de la CE, CID, inflamación y vasodilatación del lecho capilar pulmonar. Esto resulta en disfunción alveolar, SDRA con insuficiencia respiratoria hipóxica y, en última instancia, insuficiencia multiorgánica y muerte. La disfunción y activación de la CE probablemente co-determinan esta respuesta inmune incontrolada (17).

La linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) es un síndrome hiperinflamatorio que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. En adultos, la sHLH se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales y ocurre en 3.7 a 4.3% de los casos de sepsis. Las características cardinales de sHLH incluyen fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia; La afectación pulmonar (incluido el SDRA) ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes (40).

Un perfil de citocinas que se asemeja a la sHLH está asociado con la gravedad de la enfermedad de COVID-19, caracterizada por un aumento de interleucina (IL) -2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducible por interferón- $\gamma$ , proteína quimioatrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$  y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (1).

Un estudio en China mostró esta misma asociación entre el COVID-19 y un perfil de elevación de citocinas que recuerda a la linfocitosis hemofagocítica secundaria. Los pacientes infectados con SARS-CoV2 mostraron altas cantidades de IL1B, IFN $\gamma$ , IP10 y MCP1, lo que probablemente condujo a respuestas de células T-helper-1(Th1) activadas. Además, los pacientes que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos tuvieron concentraciones más altas de GCSF (CSF3), IP10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP1A (CCL3) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  que aquellos que no requirieron,



lo que sugiere que la tormenta de citoquinas se asocia con la gravedad de la enfermedad (1), y que la mortalidad podría deberse a hiperinflamación viral (39).

Los predictores de fatalidad de un reciente estudio retrospectivo, multicéntrico de 150 casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China, incluyeron ferritina elevada e IL-6 (40).

## **1.6 Terapia hídrica**

La administración de fluidos es esencial en la reanimación y manejo del paciente con COVID-19 severo para mantener la estabilidad hemodinámica y la perfusión orgánica (41). La fluidoterapia es solo un componente de una estrategia compleja de reanimación hemodinámica (42). En pacientes con respuesta inflamatoria como lo es la enfermedad por SARS-CoV-2, la estabilización hemodinámica durante la reanimación con fluidos intravenosos sigue siendo un desafío terapéutico importante, debido a la existencia de numerosas preguntas sobre el tipo, la dosis y el momento ideal de la administración de estos (43). Existe evidencia emergente de que el tipo y la dosis de líquido de reanimación pueden afectar los resultados centrados en el paciente (44).

Campaña Sobreviviendo a la Sepsis: guías en el manejo del paciente adulto críticamente enfermo con Enfermedad Coronavirus 2019 (COVID19) (41) realizó la recomendación del manejo de líquidos en adultos con COVID-19 y shock, mediante el uso de parámetros dinámicos, con un enfoque conservador para la reanimación inicial. Lo anterior basado en la ausencia de datos que demuestren un beneficio en el uso de estrategias liberales para el manejo de líquidos en pacientes con sepsis o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y al considerar que la mayoría de los pacientes con COVID-19 en la terapia intensiva desarrollan SDRA y que un gran porcentaje de ellos desarrollan insuficiencia cardíaca, sola o en combinación con insuficiencia respiratoria lo cual podría limitar su capacidad para manejar grandes volúmenes de líquido (40)(45).

Todos los fluidos de reanimación pueden contribuir a la formación de edema intersticial, particularmente en condiciones inflamatorias en las que se utilizan en exceso líquidos de reanimación (44), aunado a esto, la fuga capilar que es inherente al proceso inflamatorio promueve la extravasación de grandes cantidades de líquido induciendo una hipovolemia central relativa, que a menudo requiere una mayor administración de líquido a pesar del edema intersticial. La fuga capilar representa la mala adaptación, e indeseable pérdida de electrolitos con o sin proteínas que genera anasarca y edema en los órganos, causando disfunción y falla eventualmente (34)(35).

Por lo anterior, los médicos de cuidados críticos deben considerar el uso de líquidos de reanimación como lo harían con cualquier otro medicamento intravenoso. La selección del líquido específico debe basarse en sus indicaciones, contraindicaciones y posibles efectos tóxicos para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad de estos (44). Es esencial conocer, como para cualquier otra droga, la farmacodinámica y la farmacocinética (la distribución, eliminación) de los líquidos y los factores fisiológicos y fisiopatológicos que las alteran (43)(46)(47).

El líquido de reanimación ideal debe ser aquel que produzca un aumento predecible y sostenido del volumen intravascular, tenga una composición química lo más cercana posible a la del líquido extracelular, se metabolice y excrete completamente sin acumulación en los tejidos, no produzca efectos metabólicos o sistémicos adversos y sea rentable en términos de mejorar los resultados de los pacientes. Actualmente, no existe tal líquido disponible para uso clínico.

Los líquidos de reanimación se clasifican ampliamente en soluciones coloides y cristaloides. Las soluciones coloides son suspensiones de moléculas dentro de una solución portadora que son relativamente incapaces de cruzar la membrana capilar semipermeable sana debido al peso molecular de las moléculas. Los cristaloides son soluciones de iones que son libremente permeables pero que contienen concentraciones de electrolitos (como sodio y cloruro) que determinan la tonicidad del fluido. A pesar de lo que pueda

inferirse de los principios fisiológicos, las soluciones coloides no ofrecen ventajas sustanciales sobre las soluciones cristaloides con respecto a los efectos hemodinámicos durante la reanimación (44).

## **1.7 Cinética de volumen**

El efecto de expansión de volumen del fluido administrado es el objetivo terapéutico o farmacodinámica. Sin embargo, este efecto de volumen es difícil de estudiar (48). A menudo se toma como el cambio en el volumen de distribución de albúmina marcada radioactivamente o marcada con azul de Evans inducida por una carga de volumen (49). Este enfoque se ha utilizado, por ejemplo, para demostrar que la solución de Ringer aumenta el volumen de sangre entre un 20 y un 25% de la cantidad dada de líquido. Aunque estas cifras tienen algún valor práctico, proporcionan poca información sobre cómo cambia el volumen con el tiempo además del tamaño del (los) espacio (s) líquidos realmente expandido por el fluido (48).

La farmacocinética describe cómo el cuerpo afecta un fármaco resultando en una concentración particular en el plasma y en el sitio donde hará su efecto.

La cinética de volumen es una adaptación de la teoría farmacocinética que permite analizar y simular la distribución y eliminación de los líquidos de infusión (50).

La cinética de los líquidos intravenosos depende de variables como el volumen de distribución, la osmolalidad, la tonicidad, la presión oncótica y la función renal (Ej. Cuando se administra 1 L de líquido solo, 10% de la solución de glucosa, frente al 25-30% de una solución cristaloides isotónica, frente al 100% de una solución coloidal, permanecerá intravascular después de 1 h). Finalmente, su vida media depende del tipo de líquido, pero también de la condición del paciente y el contexto clínico (como infección, inflamación, sedación, cirugía, anestesia, presión arterial) (46).

La cinética de volumen describe la aplicación de los datos de dilución, que genera un líquido infundido, a un modelo matemático. Los datos se utilizan para generar una curva de dilución. Una vez que los datos se han ajustado a un modelo cinético, la dilución y la expansión de volumen del plasma se pueden simular para otras velocidades de infusión, o secuencia de infusiones. Aplicando este concepto, es posible, por simulación, determinar la velocidad de infusión que se requiere para alcanzar una expansión predeterminada de volumen del plasma. La cinética de volumen también puede permitir la cuantificación de los cambios en la distribución (expansión plasmática) y eliminación de líquidos (vida media) que resultan de diferentes estados fisiológicos o patológicos como el estrés, la hipovolemia, la anestesia y la cirugía (51). El método cinético utilizado para analizar los perfiles de dilución/ tiempo en plasma venoso se desarrolló a fines de la década de 1990 para caracterizar mejor la disposición de los líquidos de infusión (52).

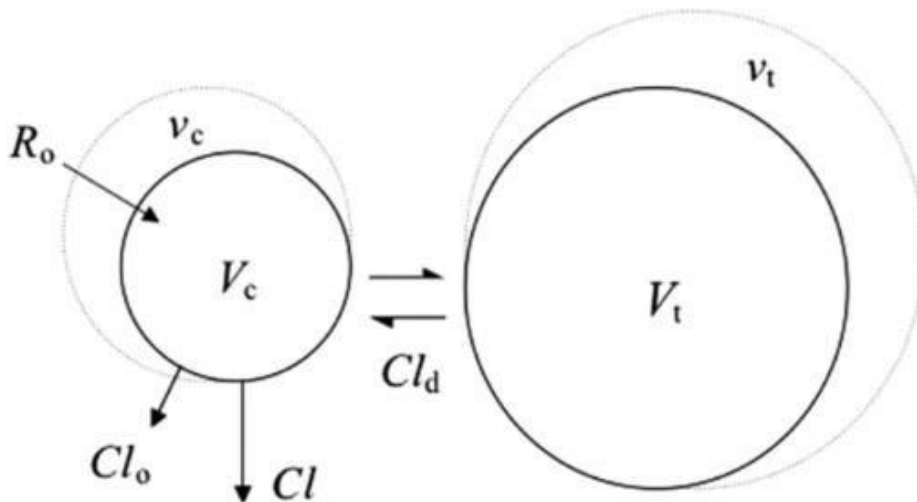
En los estudios farmacocinéticos se obtienen muestras repetidas de sangre para cuantificar la modificación de la concentración de un fármaco en el tiempo, una dificultad para aplicar estos principios a la cinética de volumen es debido que el agua es el componente principal tanto de los fluidos de infusión como del plasma, por lo que, la concentración plasmática de un líquido no puede expresarse de la manera habitual. Por lo tanto, el contenido de agua en la sangre se refleja por la dilución de los elementos sólidos de la misma. La dilución de la hemoglobina se utiliza como un indicador de la "concentración" de un determinado líquido infundido debido a que la molécula de Hb tiene un recambio metabólico lento y no sufre fuga capilar, lo que la convierte en un índice adecuado para el estudio de la cinética del volumen (50)(53)(54).

Otras de las diferencias con respecto a los estudios farmacocinéticos es que las drogas no expanden su volumen de distribución, mientras que los fluidos de infusión ejercen su mayor efecto terapéutico haciendo justamente esto. Los volúmenes corporales expandidos por el líquido infundido se denominan "funcionales", ya que pueden no corresponder exactamente con el volumen plasmático fisiológico y los volúmenes de líquido intersticial. Esta

diferencia podría explicarse por el hecho de que la cinética de volumen solo mide el tamaño de los espacios que se pueden expandir, lo que no es el caso para todas las partes del líquido extracelular (54).

Un análisis cinético de volumen completo consta de 5 parámetros; El tamaño del volumen inicial donde se infunde el líquido ( $V_c$ ) y el tamaño del volumen resultante después de la infusión ( $v_c$ ), con tres aclaramientos (el aclaramiento intercompartimental, el aclaramiento de eliminación y el aclaramiento renal) **figura 1**. Los parámetros en el modelo son estimados mediante un procedimiento matemático llamado regresión de mínimos cuadrados no lineales. Esto minimiza la diferencia entre los datos experimentales de concentración/tiempo con respecto a los valores teóricos generados por la computadora. Cuando los parámetros en el modelo cinético se han estimado, el efecto de varios regímenes de infusión en los compartimentos corporales puede predecirse y compararse por medio de una simulación computarizada (50)(53).

**Figura.1.** Modelo cinético de dos volúmenes. El líquido es infundido a una velocidad  $R_0$  en el espacio corporal líquido  $V_c$ , el cual es expandido a  $v_c$ . El líquido se intercambia con  $V_t$  y empieza a eliminarse vía un mecanismo de dilución dependiente,  $Cl$ . Todas las fuentes de pérdidas basales están representadas por  $Cl_0$ . Cuando  $v_c$  alcanza  $V_c$ , el incremento fraccional del volumen alcanza cero.



La vida media, la distribución y la eliminación de los líquidos infundidos son variables cinéticas que cambia de acuerdo con la situaciones fisiológicas y patológicas como la anestesia, la cirugía, el estrés el trauma, la inflamación

entre otros. En presencia de un proceso inflamatorio, es probable que la persistencia intravascular de los líquidos infundidos se acorte ya que la inflamación acelera la fuga capilar de macromoléculas al romper la capa de glucocálix endotelial (55).

Gran parte de la investigación inicial de la cinética del volumen se ha realizado en voluntarios conscientes y sanos.

La variabilidad en la vida media de los líquidos infundidos por vía intravenosa, se ha estudiado en diversos contextos tanto fisiológicos como patológicos como lo son la anestesia y la cirugía, el estrés y la deshidratación (56), pero aún no existen estudios realizados en pacientes donde la principal barrera para la distribución de los mismos, se encuentra alterada (el desprendimiento patológico del glucocálix y la disfunción endotelial), como en el estado de hiperinflamación como el que produce la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19).

El uso clínico de los líquidos de infusión se ha pasado por alto como ciencia por varias razones. Una razón por la cual los fluidos no se han considerado fármacos es porque muchos de los requisitos para su registro, como lo son la especificación de una ventana terapéutica y su farmacocinética detallada, no se han estudiado. Su uso apropiado puede salvar vidas, mientras que el uso inapropiado puede poner en peligro el resultado clínico e incluso ser una amenaza para la vida del paciente (54). El uso de líquidos por vía intravenosa en la reanimación del paciente es una piedra angular de la terapia moderna. Hoy en día, los líquidos se usan en casi todos los pacientes sometidos a anestesia general para cirugía mayor, en pacientes con traumatismos graves y quemaduras, y en pacientes en la unidad de cuidados críticos.

El uso de líquidos por vía intravenosa es una de las intervenciones más ubicuas en medicina aguda (44). A pesar de esto, hay poca evidencia disponible de ensayos clínicos aleatorizados para apoyar su práctica (30).

## **2. Planteamiento del problema**

Durante la infección por SARS-CoV-2 las distintas alteraciones que se producen a nivel endotelial las cuales propician una distribución aumentada de los líquidos imponen un reto en la terapia hídrica de estos pacientes. La descripción de un modelo cinético de volumen en dichos pacientes ayudaría a la comprensión y posterior manejo de los líquidos cristaloides en la reanimación de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

### **2.1 Pregunta de investigación**

¿Cuál es la cinética de líquidos cristaloides en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19) atendidos en el INCMNSZ?

### 3.

### Justificación

La cinética de volumen ha sido un método de investigación, utilizado hasta ahora solo por un pequeño número de investigadores, para analizar la administración de fluidos en diversas condiciones clínicas. Es una herramienta que ayuda a cuantificar el efecto de los fluidos administrados en el cuerpo.

Mediante el uso de la cinética de volumen podemos estudiar la disposición de diferentes fluidos infundidos en términos de valores de parámetros o, por simulación y comparar las velocidades de infusión requeridas para alcanzar una expansión predeterminada del volumen de plasma. La cinética de volumen también ha permitido cuantificar los cambios en la distribución y eliminación de fluidos que resultan del estrés, la hipovolemia, la anestesia y la cirugía.

En la actualidad existe una carencia de estudios que demuestren el comportamiento de los cristaloides utilizados en la reanimación del paciente con infección por SARS-CoV-2 lo cual pone en claro la relevancia del presente estudio ya que el COVID19 se asocia con una disfunción severa del endotelio, el cual forma una barrera vascular esencial para el transporte de solutos y el equilibrio osmótico que por consiguiente conduce a la desregulación de la hemostasia y la reactividad vascular, así como al edema tisular.

El estudio de la cinética después de la reanimación con fluidos (cristaloides) mediante la dilución plasmática en infección por SARS-CoV-2 abre la posibilidad de que el clínico realice un manejo de líquidos basado en un circuito de retroalimentación un modelo cinético de fluidos.



#### **4. Hipótesis**

Al ser un estudio observacional descriptivo de la cinética de las soluciones cristaloides, no se tiene una hipótesis para contrastar.

#### **5. Objetivos**

##### **Objetivo principal.**

Modelar la cinética de volumen de cristaloides utilizados durante la reanimación en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 que requieran intubación y ventilación mecánica.

##### **Específicos.**

1. Estimar los parámetros cinéticos de volumen poblacionales.
2. Estimar la variabilidad interindividual.
3. Analizar la influencia de las covariables: IMC, puntaje SOFA y vasopresores sobre la variabilidad interindividual de los parámetros cinéticos.

## 6.

## Materiales y Métodos

### 6.1 Diseño

Este estudio retrospectivo, observacional, en un centro, abierto.

**6.1.1. Temporalidad:** El periodo de estudio se realizó desde el 18 de mayo del 2020 a 19 de septiembre del 2020.

**6.1.2. Universo:** Se incluyeron pacientes que cumplan los criterios de inclusión del INCMNSZ.

**6.1.3. Lugar de Trabajo:** El estudio se realizó en el área de cuidados críticos en el INCMNSZ.

### 6.2 Metodología

Estudiamos 15 pacientes consecutivos con insuficiencia respiratoria hipóxica por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con sospecha de Coronavirus-2019 (SARS-CoV-2) por hallazgos tomográficos, clínicos y epidemiológicos, que fueron ingresados a un área de cuidados críticos en el hospital "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán" y que requirieron ventilación mecánica invasiva que cumplieron los criterios de inclusión en un periodo de 4 meses comprendido entre el 18 de mayo del 2020 al 19 de septiembre del 2020.

Se tomaron muestras de sangre y orina durante 120 minutos para cálculos cinéticos de la distribución y eliminación del volumen administrado.

Los cambios de volumen se expresaron como fracción de la dilución y luego fueron graficados en función del tiempo. Las curvas se ajustaron a un modelo de uno y dos volúmenes, lo que permitió realizar una estimación del

tamaño del espacio corporal expandido por el fluido administrado (V) y la constante de tasa de eliminación (kr).

### **6.2.1. Procedimientos**

La instrumentación durante el experimento consistió en la colocación de un catéter venoso central para tomar muestras de sangre de la vena yugular interna y la colocación de un catéter permanente en la vejiga.

Se canuló una vena de cualquiera de los dos brazos de cada paciente para la administración de cristaloides y se colocó un catéter venoso central de abordaje yugular derecho o izquierdo que sirvió para la toma de muestras, así como para la perfusión de la terapia médica.

La prescripción de los cristaloides fue indicada por el médico tratante.

La elección del cristaloides de reanimación fue solución Ringer lactato (Hartmann) (La solución de Ringer tiene el siguiente contenido iónico: Na 130, K 4, Ca 2, Mg 1, Cl 110 y acetato 30 mmol<sup>-1</sup>) y el cristaloides usado para las perfusiones de fármacos fue solución salina al 0.9%.

### **6.2.2. Mediciones**

Se registro de manera continua la cantidad y velocidad de infusión de los cristaloides administrados desde el momento del ingreso del paciente al área de urgencias hasta su ingreso a un área de cuidados críticos (llamado tiempo 0), y posteriormente cada 15 minutos por un periodo de 2 horas, después de la inducción anestésica (tiempo 1, 2, 3, 4, 5 y 6 respectivamente). La infusión fue administrada mediante una bomba de infusión (Bomba De Infusión Medima P2) o de manera directa a un goteo de forma no cuantificada.

Se registró el tipo, momento y la cantidad de vasopresores administrados en bolo o infusión continua, posterior a la inducción anestésica.

Se extrajo un volumen de descarte de 3 ml previo a cada extracción de muestra sanguínea. A continuación, se devolvió esta sangre y se lavó la cánula

con 3 ml de solución salina para evitar obstrucción por coágulos y reemplazar parte del plasma extraído.

Se registro la hemoglobina basal al ingreso del paciente al área de urgencias. Los tiempos de muestreo se llevaron a cabo inmediatamente después de la inducción anestésica para la colocación del tubo endotraqueal dentro del área crítica (tiempo 1), a los 60 minutos del tiempo 1 (tiempo 3), y a los 120 min del tiempo 1 (tiempo 6). Las concentraciones de Hb y Hct se midieron inmediatamente después de cada muestreo utilizando un *fotómetro portátil HemoCue (HemoCue Ltd.,)*.

La excreción urinaria fue medida de manera continua mediante la colocación de un catéter urinario. Es importante mencionar que no en todos los casos se logró la colocación del catéter urinario durante el momento del estudio.

El seguimiento incluyó oximetría de pulso y electrocardiograma de 5 derivaciones, presión arterial no invasiva con técnica de oscilometría, en el brazo no utilizado para la infusión, cada 5 minutos y posterior a la inducción mediante presión invasiva continúa. Se registraron los signos vitales en los mismostiempos que el registro de los cristaloides administrados.

### **6.3 Criterios de selección.**

#### **6.3.1. Pacientes.**

Muestreo no probabilístico, de pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con sospecha de Coronavirus-2019 (SARS-CoV-2) por hallazgos tomográficos, clínicos y epidemiológicos, que fueron ingresados a un área de cuidados críticos en el hospital “Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán” y que requirieron ventilación mecánica invasiva.

### **6.3.2. Criterios de inclusión.**

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes de ambos géneros.
3. Que cumplan los criterios tomográficos y epidemiológicos para neumonía por SARS-CoV 2 (Covid-19) que requieran ingreso a un área de cuidados críticos y ventilación mecánica invasiva.

### **6.3.3. Criterios de exclusión.**

1. Pacientes con enfermedad renal crónica.
2. Pacientes con diagnóstico de falla cardiaca derecha o izquierda.
3. Pacientes que presenten datos de edema pulmonar.
4. Pacientes con neoplasias.
5. Menores de 18 años.
6. Embarazadas.
7. La presencia de síndrome coronario agudo.
8. Presencia de un evento cerebral agudo.
9. Crisis asmática.
10. Arritmias cardiacas como diagnóstico primario.
11. Contraindicación para la colocación de un catéter venoso central.
12. Sangrado de tubo digestivo.
13. Crisis convulsivas.
14. Sobredosis farmacológica.
15. Quemaduras.
16. Hemorragia aguda.
17. Requerimiento de cirugía inmediata.
18. Insuficiencia hepática crónica.
19. Haber recibido cristaloides intravenosos con más de 12 horas previas al estudio y que no se conozcan las características de su administración.

#### 6.3.4. Criterios de eliminación

Pacientes que murieron durante el proceso de toma de muestras.

#### 6.4 Tamaño de muestra

El tamaño de muestra del estudio se basa en la precisión de la estimación de los parámetros farmacocinéticos del modelo; volumen de distribución y aclaramiento. Así de acuerdo con los datos de la literatura el aclaramiento promedio estimado en pacientes con deshidratación severa, que asumimos serían similares a los pacientes que ingresan con COVID19, es de 66 ml/min con una desviación estándar de 20 ml/min (9). Para estimar el aclaramiento con una amplitud de nuestro intervalos de confianza de 95% de 8 ml a cada lado (total 16), de acuerdo con la siguiente formula (10):  $N=4(Z\alpha)^2 \times (sd^2) / \text{Amplitud intervalo}^2$

$$N=4 \cdot (1.96)^2 \times (20^2) /$$

$$16^2 N= 6176 / 256$$

$$N=24$$

Los cálculos utilizando el volumen de distribución nos dan un tamaño de muestra de 21 pacientes.

Nosotros decidimos entonces estudiar un mínimo de 30 pacientes.

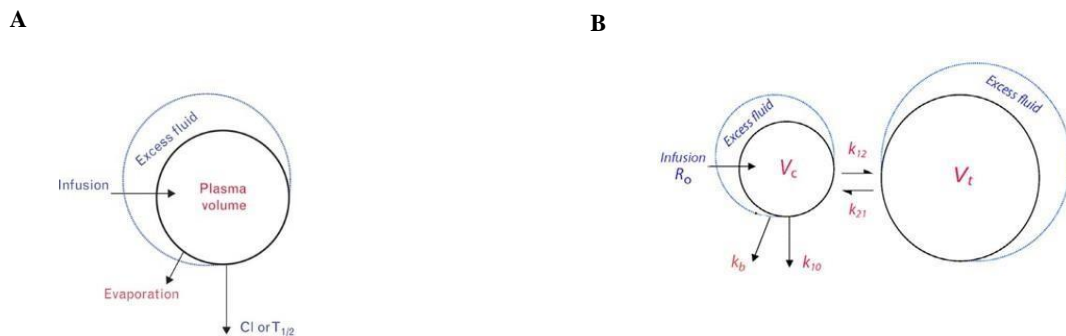
#### 6.5 Modelo cinético de volumen de fluido

La distribución y eliminación del líquido administrado por infusión intravenosa se analizó ajustando como variable dependiente la dilución plasmática derivada de la concentración de hemoglobina (Hb) a un modelo de cinética de líquidos de un espacio volumétrico expandible y de dos espacios volumétricos.

Un líquido administrado por infusión intravenosa a una velocidad determinada ( $R_0$ ) se distribuye en un espacio expandible con un volumen inicial ( $V_c$ ) el cual se esfuerza por mantener un tamaño ideal, tomando un volumen final ( $v_c$ ). El líquido sale del espacio a una tasa basal, que representa la transpiración y la diuresis inicial ( $k_b$  ó  $C_l$ ), y a una tasa controlada proporcional al grado de

expansión de  $V_c$  (Cl).

En el modelo de dos espacios volumétricos expandibles, el fluido se transfiere de  $V_c$  a  $V_t$  a una tasa que es proporcional a la dilución de  $V_c$  y la tasa constante  $k_{12}$ . El espacio  $V_t$  se expande a un volumen  $v_t$  y el fluido regresa al espacio  $V_c$  a una tasa proporcional a la dilución de  $V_t$  y una constante de tasa  $k_{21}$  (**Figura 2**).



**Figura 2** A, descripción del modelo de microconstantes B, Modelo de microconstantes para estudios de cinética de volumen. Hahn RG. Understanding volume kinetics. Acta Anaesthesiol Scand [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Aug 15];64(5):570–8.

La dilución plasmática fraccional derivada de la hemoglobina se utilizada para indicar la dilución del plasma en el espacio central del líquido corporal expandido por el líquido infundido. La ecuación de referencia para esta relación es:

$$\frac{v_c(t) - V_c}{V_c} = \frac{\frac{Hgb - Hgb(t)}{Hgb(t)}}{1 - Hct} = \frac{\frac{Hgb}{Hgb(t)} - 1}{1 - Hct},$$

donde  $v_c$  es el tamaño del espacio de fluidos plasmáticos del cuerpo central expandido,  $V_c$  es el mismo espacio de fluidos corporales al inicio del estudio,  $Hct$  es el hematocrito y  $Hb$  es la concentración de hemoglobina en sangre total al inicio del estudio o en el momento (t).

Al calcular la dilución del plasma mediante la dilución de la Hb, la concentración de hemoglobina después de la dilución debe colocarse como denominador de la ecuación para llegar a una proporción correcta entre los

cambios en la hemoglobina y el volumen de agua. Finalmente, la relación se divide por (1 - hematocrito) para llegar a la dilución del plasma, que es el líquido corporal que se equilibra con el volumen del líquido intersticial.

El cambio de volumen de un espacio líquido corporal único  $V_c$  un modelo de cinética de líquidos de un espacio se rige por la velocidad de infusión ( $R_o$ ) menos las pérdidas de líquido basales ( $Cl_o$ ) y la eliminación ( $Cl \times$  dilución plasmática). La ecuación diferencial es:

$$\frac{dv}{dt} = R_o - Cl_o - Cl \frac{v(t) - V}{V}$$

El cambio de volumen de  $v_c$  (modelo de cinética de líquidos de dos espacios) viene dado por la velocidad de infusión ( $R_o$ ) menos las pérdidas de líquido iniciales ( $Cl_o$ ), la eliminación ( $Cl \cdot$  dilución plasmática) y la distribución de líquido hacia  $v_t$  en la que la velocidad se rige por un aclaramiento,  $Cl_d$ . La ecuación diferencial es:

$$\frac{dv_c}{dt} = R_o - Cl_o - Cl \frac{(v_c(t) - V_c)}{V_c} - Cl_d \left[ \frac{(v_c(t) - V_c)}{V_c} - \frac{(v_t(t) - V_t)}{V_t} \right]$$

El  $Cl$  del líquido infundido se calculó sobre la base de la excreción urinaria total dividida por el área bajo la curva del perfil de tiempo de dilución del plasma.

$$Cl_r = \frac{\sum \text{urine volume}}{AUC \text{ for } (v_c(t) - V_c)/V_c}$$

Un  $Cl$  predicho por el modelo mucho más alto que el valor de  $Cl_r$  determinado por la excreción urinaria sugiere fuertemente la existencia de un compartimento de líquido periférico ( $V_t$ ). Las estadísticas también pueden



discriminar entre los dos modelos (uni o bicompartimental), basadas en las diferencias cuadradas entre los puntos de datos medidos y predichos por el mejor modelo.

El modelo de un volumen es apropiado para el líquido cristalino cuando la eliminación es rápida, que puede ser el caso en experimentos de voluntarios o cuando se administran coloides. La razón es que una relación aclaramiento distribución (Cl/Cld) aumentada ofrece menos tiempo para que el fluido expanda a  $V_t$  antes de que ocurra la eliminación, por lo que  $V_c$  y el  $V_t$  parcialmente expandido se mezclan en un solo espacio líquido de tamaño intermedio.

En el modelo de un volumen solo se deben estimar dos parámetros ( $V$  y  $Cl$ ). Con los líquidos cristalinos, el nivel de hemoglobina basal debe alcanzarse en 3 h, mientras que los coloides tienen una fase de eliminación mucho más prolongada. Las alteraciones fisiológicas deben mantenerse pequeñas durante el período de estudio. Por ejemplo, un cambio de posición corporal y la terminación de la anestesia general alteran el nivel de hemoglobina. Fármacos que causan diuresis o modifican la concentración adrenérgica. La actividad del receptor puede confundir los resultados si se da cuando ya ha comenzado un experimento.

El efecto de la inducción de la anestesia sobre la cinética de los fluidos de infusión se ha estudiado permitiendo que el modelo tenga en cuenta un cambio abrupto de fisiología a la mitad de un experimento.

Se realizó una corrección por pérdida de sangre y volumen muestreado para evitar una falsa dilución. La corrección de esta falsa dilución requiere asumir un volumen sanguíneo basal que se estima en función de la altura y el peso del sujeto. Usamos la ecuación reportada por Lemmens (ref) para sujetos con obesidad mórbida para el cálculo del volumen sanguíneo.

Durante la infusión en curso de líquido, factores como la inducción de la anestesia y el uso de vasopresores modifica notablemente la dilución de la

sangre. Se asumió que esta dilución de la sangre representaba un cambio en el tamaño del volumen objetivo en modelo de un volumen usado.

## 6.6 Modelo cinético de fluidos de población

### 6.6.1. Modelo estructural

Los datos de tiempo-dilución se describieron mediante un modelo farmacocinético compartimental. Se analizaron modelos de uno y dos compartimentos con entrada de orden cero y eliminación de primer orden. El ajuste del modelo se inspeccionó visualmente generando gráficos de diagnóstico. Los modelos se seleccionaron adicionalmente sobre la base de la precisión de las estimaciones de los parámetros, la disminución de los criterios de información Bayesiana (CIB) y la variabilidad interindividual (BSV), con  $p > 0.05$ .

## 6.7 Modelos interindividuales y de error

La variabilidad interindividual en los parámetros PK se atribuyó a un modelo exponencial de acuerdo con la ecuación:

$$\theta_j = \theta_p \cdot \exp(\eta_j)$$

donde  $\theta_j$  es la estimación de un parámetro PK en el paciente según lo predicho por el modelo,  $\theta_p$  es el valor típico del parámetro PK poblacional y  $\eta$  es una variable aleatoria de una distribución normal con media cero y varianza  $\omega^2$ , que se estima. La variabilidad residual, que incluye la variabilidad intraindividual, los errores de medición y la especificación incorrecta del modelo, se estimó utilizando modelos de error aditivo y proporcional:

$$C_{ij} = C_j + \epsilon_j \quad \text{modelo aditivo}$$

$$C_{ij} = C_j (1 + \epsilon_j) \quad \text{modelo proporcional}$$

donde  $C_{ij}$  y  $C_j$  son las diluciones observadas y predichas para el  $j$ -ésimo paciente en el momento  $i$ , respectivamente, y  $\varepsilon$  es el error, una variable aleatoria con distribución normal y media cero y varianza  $\sigma^2$ .

## 6.8 Análisis de covariables

Del modelo básico solo se estudiaron 3 covariables para determinar su impacto en parámetros farmacocinéticos; IMC, PAM y sexo. La relación parámetro-covariable se analizó con un modelo multiplicativo de la siguiente manera: 1. Variable continua:  $\theta_i = \theta_{pop} \times (COV_i / COV_{mean})^\beta \times \exp(\eta_i)$ , donde  $\beta$  es el efecto de la covariable estimada,  $COV_i$  es el valor para el sujeto  $i$ ,  $COV_{mean}$  es el valor promedio de las covariables; y 2. Para covariables binarias,  $\theta_i = \theta_{pop} \times \exp(\beta COV_i)$ , donde  $COV_i$  toma un valor de 0 o 1. Para todas las covariables, binarias o continuas, la unidad de  $\beta$  es el logaritmo de la unidad del parámetro asociado.

## 6.9 Evaluación del modelo.

Debido al bajo número de pacientes incluidos en el estudio, se aplicaron métodos internos de validación del modelo. Se realizó una verificación predictiva visual corregida de predicción (pcVPC) para 1000 observaciones simuladas (ref).

El otro procedimiento de validación recomendado es el bootstrapping. Debido al hecho de que los algoritmos de arranque no están implementados en Monolix, se generaron 500 conjuntos de datos de arranque mediante un algoritmo escrito en Matlab para el muestreo con reemplazo de la base de datos original. Posteriormente, cada muestra se analizó con el programa Monolix para obtener los parámetros poblacionales, y luego se utilizó para determinar las medianas de cada parámetro estimado, así como los intervalos de confianza (IC) 5° y 95°. Los valores calculados fueron comparados con los obtenidos del modelo final.

## **6.10 Simulaciones**

Se realizaron simulaciones para determinar la influencia del IMC y el vasopresor en la dilución y eliminación. Con base en estas simulaciones, se sugieren regímenes de dosificación. Las simulaciones se realizaron con Mlxplore2018R. Las mejores estimaciones de los parámetros del modelo y sus covariables se introdujeron en las soluciones de la ecuación diferencial que describen el modelo cinético.

### Características de los pacientes

Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La edad promedio fue de  $52,6 \pm 11,8$ , el 73,3% eran hombres, el índice de masa corporal medio fue de  $34,3 \pm 9,1$ . En general, el 60% de los pacientes tenían comorbilidad; cardíaca 26,6%, diabetes 40%, hepática 6,6%. La densidad urinaria y las concentraciones de creatinina sérica fueron elevadas, más en los no supervivientes que en los supervivientes, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Frecuencia cardíaca (S=  $92 \pm 14$  vs NS=  $114 \pm 20$ ,  $p=0,058$ ), lactato sérico (S=  $2,18 \pm 0,59$  vs NS=  $3,60 \pm 1,67$ ,  $p= 0,045$ ) y hemoglobina (S=  $14,9 \pm 1,4$  vs NS=  $16,3 \pm 0,8$ ,  $p= 0,032$ ) mostró diferencias entre los dos grupos. La linfocitopenia fue más intensa en los no sobrevivientes (NS=  $753 \pm 484$  vs S=  $1376 \pm 369$ ,  $p= 0,016$ ) y la relación neutrófilos a linfocitos (NLR), un marcador de inflamación (14), fue significativamente mayor en los no sobrevivientes (NS=  $24 \pm 14,9$  vs S=  $7,4 \pm 2,2$ ,  $p= 0,030$ ). La gravedad del SDRA fue similar en supervivientes y no supervivientes al ingreso. La mortalidad hospitalaria fue del 66,6%.

### Farmacocinética de volumen de líquido de la población

Se utilizaron modelos de uno y dos compartimentos para la evaluación de los datos del tiempo de dilución. Un modelo abierto de un compartimento con eliminación lineal describió el curso temporal de los datos del tiempo de dilución mejor que un modelo de dos compartimentos (criterio de información bayesiano [ $\Delta$ BIC], 175). El modelo se parametrizó con el volumen y el aclaramiento de eliminación. La variabilidad interindividual se describió mediante términos exponenciales y la variabilidad residual mediante un modelo de error combinado. De las posibles covariables analizadas, solo el peso (normalizado para el peso medio de la población) y la dosis de noradrenalina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) explicaron un porcentaje significativo de la variabilidad interindividual en volumen y aclaramiento, respectivamente ( $p < 0,05$ , prueba de Spearman) y se incluyeron en el modelo. Los parámetros del modelo final fueron (tabla 2):  $V_c(\text{ml}) = 2750$  (RSE% 14,2),  $CL (\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}) = 29,3$  (RSE% 20,6),  $\beta V_c$  (peso/peso medio) = 1,04 (RSE% 22,9),  $\beta CL$  (dosis de norepinefrina) = -6,69 (RSE% 25,5).

### **Evaluación y validación del modelo cinético**

La población y los valores individuales de los datos de dilución predichos versus los observados se consideraron aceptables, y la línea de tendencia estaba cerca de la línea de la unidad (Figura 2). El análisis del error de distribución de predicción normalizada (NPDE) reveló que los puntos estaban distribuidos simétricamente con respecto a la línea cero y que todos los puntos estaban entre  $-3$  y  $+3$  unidades, como se muestra en la Figura 2. No hubo evidencia de sesgo porque el NPDE se ajusta bien a una distribución simétrica (Figura 2). Los gráficos de pc-VPC se muestran en la Figura 3. Menos del 10% de las concentraciones observadas cayeron fuera de los intervalos de confianza del 10% y el 90% de los datos simulados. Los valores medios y los intervalos de confianza del 95% obtenidos por el método bootstrap se muestran en la Tabla 2. No hubo diferencias significativas con respecto a los parámetros estimados en la base de datos original, y los intervalos de confianza incluyeron los valores poblacionales de la base original. Estos datos apoyan la estabilidad del modelo.

### **Farmacodinamia**

Las variables hemodinámicas y de oxigenación basales y postinfusión se muestran en la tabla 1. En condiciones basales, la PAM fue similar en S y NS. Tras la infusión se observó un aumento no significativo con respecto a la basal sin diferencia entre S y NS, fue hasta los 120 minutos que la PAM disminuyó significativamente con respecto a la basal en ambos grupos sin diferencia entre ellos. La FC fue significativamente más alta en las condiciones basales en NS y permaneció elevada sin cambios significativos hasta 120 minutos. La frecuencia cardíaca en el grupo S siempre fue significativamente menor con respecto a NS y mostró una disminución significativa con respecto a la línea de base de 90 a 120 minutos. En 10 pacientes analizamos la relación entre  $\Delta SvO_2$  y dilución máxima. Se observó una correlación significativa ( $R^2 = 0.52$ ,  $p < 0.05$ ). También se observó una correlación significativa entre la dosis de norepinefrina y la dilución máxima de hemoglobina ( $R^2 = 0.57$ ,  $p < 0.05$ ), figuras 1 y 2.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes**

<b>Variables</b>	<b>Todos los pacientes (n=15)</b>	<b>Sobrevivientes (n=5)</b>	<b>No sobrevivientes (n=10)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad (años)</b>	52.6±11.8	51.6±7.1	53.1±13.9	0.820
<b>Sexo (%M)</b>	73.3	90	40	
<b>Peso</b>	92.1±25.3	88±13.5	94±30	0.671
<b>IMC</b>	34.3±9.1	33.3±6.6	34.8±10.4	0.773
<b>SOFA</b>	6.8±2.9	5±1.4	7.8±3	0.079
<b>qSOFA(%positive)</b>		40	40	1.0
<b>Comorbilidades</b>				
<b>Cardiovascular (%)</b>	26.6	60	10	
<b>Diabetes (%)</b>	40	80	20	
<b>Hepática (%)</b>	6	0	10	
<b>Laboratorio</b>				
<b>Hemoglobina</b>	15.9±1.9	14.9±1.4	16.3±0.8	0.032
<b>Leucocitos</b>	14.9±5.3	12.2±4.5	16.2±5.4	0.184
<b>Linfocitos</b>	960±501	1376±369	753±484	0.016
<b>N/L ratio</b>	18.4±14.5	7.4±2.2	24±14.9	0.030
<b>Plaquetas</b>	275±68	281±93	272±58	0.815
<b>Creatinina</b>	1.43±0.87	1.05±0.55	1.62±0.96	0.245
<b>Densidad U</b>	1024±8.9	1019±6.6	1025±10	0.222
<b>Bilirrubina</b>	0.92±0.72	0.61±0.34	1.05±0.80	0.302
<b>Glucosa</b>	187±63	193±87	184±54	0.820

<b>AST</b>	58±26	61.4±35	56.7±21	0.759
<b>ALT</b>	49±27	56.5±34	44.7±24	0.366
<b>Albumina</b>	3.27±0.28	3.29±0.19	3.26±0.34	0.876
<b>Parámetros fisiológicos</b>				
<b>PAM</b>	77.8±16	78±14	77.8±19	0.983
<b>FC</b>	105±22	92±14	114±20	0.058
<b>Pao2/Fio2</b>	95±28	91±11	97±34	0.719
<b>pH</b>	7.39±0.1	7.39±0.07	7.40±0.12	0.859
<b>PaCO2</b>	35±9	39±12	34±22	0.625
<b>HCO3</b>	20±4.9	22.7±4.4	18.6±4.9	0.132
<b>Lactato</b>	3.08±	2.18±0.59	3.60±1.67	0.045
<b>Na</b>	136±5	140±2.9	135±6	0.078
<b>K</b>	3.7±0.5	3.8±0.4	3.6±0.6	0.475
<b>Cl</b>	103±7	107±3	101±8	0.132

Abreviaciones: IMC, índice de Masa Corporal; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment Score; FIO2, fracción de oxígeno inspirado; PaO2, presión parcial de oxígeno arterial; pCO2, es la presión parcial arterial de dióxido de carbono; HCO3, bicarbonato; pH, potencial de hidrógeno.



**Tabla 2. Parámetros poblacionales de la cinética de volumen**

<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>	<b>RSE %</b>	<b>Bootstrap (media)</b>	<b>95% CI</b>
<b>Fixed effects</b>				
Volume (ml)	2750	14.2	2969	2137:3460
<b>βweight</b>	0.838	22.9	0.858	0.535:0.989
Clearance (ml/min)	37.1	22.1	37.5	31.2:50.9
βCL <sub>norepi</sub>	-0.777	32.6	-0.790	-0.650: -0.998
<b>Random effects (SD)</b>				
ωV	0.511	20.3	0.588	0.491:0.860
ωCL	0.541	21.5	0.533	0.432:0.800
<b>Error model parameters</b>				
a	0.00547	42.9		
b	0.117	32		

$$\text{Log}(V) = \log(V_{\text{pop}}) + \beta_{\text{weight}} * (\text{weight}/98) + \eta_V$$

$$\text{Log}(Cl) = \log(CL_{\text{pop}}) + \beta_{CL} * (\text{norepinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min})) + \eta_{CL}$$

$$DV = Cc + \text{sqrt}(a^2 + (b * Cc)^2) * e$$

## 8.

## Discusión

En este estudio, modelamos la cinética de volumen poblacional y sus efectos fisiológicos (farmacodinámicos) de la solución cristaloiide de Ringer lactato en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y SDRA secundario a neumonía grave por Covid-19. El modelo predice un volumen de distribución de 2755 ml y un aclaramiento de 29 ml/min, con una influencia significativa del peso y la dosis de noradrenalina como covariables, que explican parte de la variabilidad interindividual en volumen y aclaramiento, respectivamente.

El análisis farmacodinámico mostró asociaciones significativas entre la dilución máxima y la dosis de norepinefrina y  $\Delta\text{SvO}_2$ .

Estudios previos de Hahn et al., han modelado la cinética de volumen de los líquidos cristaloides y coloides en modelos animales, voluntarios sanos y pacientes durante procedimientos anestésicos (6-9). Sin embargo, hasta donde tenemos información, no se ha modelado la cinética de un cristaloiide en pacientes con SDRA.

El SDRA es una condición caracterizada por edema pulmonar debido a un aumento de la permeabilidad capilar secundario a la respuesta inflamatoria producida, en pacientes con COVID, por la liberación de citocinas en respuesta a la infección viral (15,16). Estudios recientes han demostrado que el aumento del agua pulmonar extravascular y el aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, medidos por termodilución transpulmonar, son factores de riesgo independientes de mortalidad en pacientes con SDRA (17-20). Esta evidencia resalta la importancia de considerar a los líquidos como fármacos, que, como estos, la dosis es importante para obtener el efecto terapéutico deseado y evitar efectos adversos (10). En este contexto, el conocimiento de su farmacocinética y farmacodinamia es fundamental para su óptima aplicación en pacientes críticos.

En pacientes hipovolémicos, por deshidratación o sangrado, se ha documentado una disminución en el aclaramiento de soluciones cristaloides (9). En general, los pacientes con Covid-19 grave que precisarán intubación y ventilación mecánica invasiva ingresan en los servicios de urgencias con datos de hipovolemia por factores como ayuno, vómitos, diarrea y fiebre, entre otros. Sin embargo, se ha demostrado que la fuga capilar debido a la respuesta inflamatoria severa con liberación de citocinas, así como la destrucción del glucocálix (21), juega un papel importante. Se ha demostrado que las alteraciones de la permeabilidad son sistémicas; sin embargo, por sus características, el órgano que primero se manifiesta de forma significativa y potencialmente mortal es el pulmón. Nuestros pacientes mostraron evidencia de hipovolemia severa y shock distributivo al ingreso al servicio de urgencias. Según el protocolo ROSE (22), en esta primera fase de reanimación es obligatoria la administración de una cantidad suficiente de líquido para mejorar la presión de perfusión y la oxigenación tisular. Las pautas de SEPSIS sugieren una dosis de 30 ml/kg en la primera hora (23). Sin embargo, basándonos en nuestros resultados, pensamos que en esta población de pacientes esta dosis puede ser excesiva, como muestran nuestras simulaciones. En este contexto, el estudio de Famous et al., es importante (11). En este estudio, caracterizaron y validaron 2 sub-fenótipos en pacientes con SDRA, y demuestran diferencias significativas en cuanto a la acumulación de líquido pulmonar extravascular durante la reanimación volumétrica. Este estudio destaca de forma indirecta la importancia de conocer el comportamiento cinético y farmacodinámico de los fluidos administrados para poder acercarnos a una medicina personalizada en esta población de pacientes.

Se sabe que el retorno venoso es un determinante principal del gasto cardíaco y, por lo tanto, del suministro de oxígeno (24). El retorno venoso depende del gradiente entre MSFP y PVC (25,26). En estos pacientes con una respuesta inflamatoria intensa, la vasodilatación aumenta el volumen no estresado a expensas del volumen estresado, por lo que se reduce el gradiente MSFP-PVC y, en consecuencia, el gasto cardíaco. El uso de noradrenalina en esta etapa puede ser beneficioso como muestran nuestros datos, ya que

permite, por su efecto vasomotor, trasladar líquido del compartimento no estresado al compartimento estresado, mejorando el gradiente MSFP-PVC, especialmente bajo presión positiva mecánica. ventilación con PEEP. Además, la noradrenalina mostró una asociación significativa con la dilución máxima, y esto a su vez con el aumento de la SvO<sub>2</sub>, lo que sugiere una mejora en la perfusión tisular. Así, una reposición guiada por cinética de volumen para obtener diluciones específicas asociadas al soporte temprano con un vasopresor puede ser una opción importante en el manejo de esta población de pacientes gravemente enfermos para obtener el objetivo de presión de perfusión y oxigenación tisular sin aumentar el edema pulmonar (27).

Nuestro modelo, sin embargo, presenta limitaciones, entre ellas: un tamaño muestral pequeño y ser el informe de un solo centro. Sin embargo, el modelo es robusto como lo demuestra la validación interna (12,13). Por otro lado, no se obtuvieron suficientes muestras en los primeros minutos debido a problemas logísticos, por lo que un modelo de dos compartimentos no podía encajar correctamente. Sin embargo, el modelo de un compartimento explica adecuadamente los datos y simplifica los cálculos para la dosificación.

## 9.

## Conclusión

En conclusión, nuestros resultados muestran que existe una amplia variabilidad interindividual en la cinética del volumen de líquidos en pacientes con SDRA-COVID-19 y que la noradrenalina es una covariable que influye significativamente en la depuración de líquidos y la dilución del plasma. Además, el análisis farmacodinámico mostró una asociación significativa entre la dosis de noradrenalina, la dilución de hemoglobina y  $\Delta SvO_2$ , lo que sugiere un aumento en el suministro de oxígeno y la oxigenación tisular. Los fluidos son fármacos, su manipulación segura y eficaz requiere del conocimiento de sus características cinéticas y dinámicas en una población de interés. La administración de líquidos basados en un modelo poblacional es una herramienta que permitirá un manejo individualizado en pacientes críticamente enfermos, que potencialmente puede ayudar a reducir morbilidad y mortalidad.

**10.****Bibliografía**

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2020 Aug 15];395(10223):497–506. Available from: <https://isaric.tghn.org/protocols/>
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10224):565–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Aug 15];382(8):727–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
4. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2020 Aug 15];395(10223):514–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
5. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: [https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwj975BRBUEiwA4whRBxQQqHr\\_xSaA6tlteh-ih7eYq9oT\\_NOW7U4NO5nypbeyya0V\\_WVgABoCLIsQAvD\\_BwE](https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwj975BRBUEiwA4whRBxQQqHr_xSaA6tlteh-ih7eYq9oT_NOW7U4NO5nypbeyya0V_WVgABoCLIsQAvD_BwE)
6. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
7. Kazory A, Ronco C, McCullough PA. SARS-CoV-2 (COVID-19) and intravascular volume management strategies in the critically ill. Vol. 0, *Baylor University Medical Center Proceedings*. Taylor and Francis Inc.; 2020.
8. Cao J, Hu X, Cheng W, Yu L, Tu WJ, Liu Q. Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit [Internet]. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020 [cited 2020 Aug 15]. p. 851–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123993/>
9. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 Aug 15];382(18):1708–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
10. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation [Internet]. Vol. 7, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2007 [cited 2020 Aug 15]. p. 803–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri2171>
11. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018 Mar 14 [cited 2021 Feb 9];5(1):1–22. Available from:

www.nature.com/nrdp

12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2021 Feb 9];307(23):2526–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797452/>
13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. American Thoracic Society; 1994 [cited 2021 Feb 9]. p. 818–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7509706/>
14. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest* [Internet]. 2007 [cited 2021 Feb 9];131(3):913–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17356114/>
15. Wiedemann HP, Clinch C, Wheeler AP, Bernard GR, University V, Taylor Thompson B, et al. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jun 15 [cited 2021 Feb 9];354(24):2564–75. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa062200>
16. Carlson CG ogel., Huang DT. The Adult Respiratory Distress Syndrome Cognitive Outcomes Study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury [Internet]. Vol. 17, *Critical care* (London, England). BioMed Central; 2013 [cited 2021 Feb 9]. p. 317. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12709>
17. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation [Internet]. Vol. 7, *Nature Reviews Immunology*. *Nat Rev Immunol*; 2007 [cited 2020 Aug 15]. p. 803–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893694/>
18. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed [Internet]. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. *Nature Research*; 2020 [cited 2020 Aug 15]. p. 389–91. Available from: <https://doi.org/10.1038/>
19. Khaddaj Mallat R, Mathew John C, Kendrick DJ, Braun AP. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system [Internet]. Vol. 54, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Taylor and Francis Ltd; 2017 [cited 2020 Aug 15]. p. 458–70. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408363.2017.1394267>
20. Levick JR. Revision of the Starling principle: New views of tissue fluid balance. *J Physiol*. 2004;557(3):704.
21. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Aug 15]. p. 1417–8. Available from: <https://doi.org/>
22. José Soler M, Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la

- angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc)* [Internet]. [cited 2020 Aug 15];131(6):230–6. Available from: [https://www.academia.edu/25665597/Enzima\\_conversiva\\_de\\_la\\_angiotensina\\_2\\_y\\_su\\_papel\\_emergente\\_en\\_la\\_regulación\\_del\\_sistema\\_renina\\_angiotensina](https://www.academia.edu/25665597/Enzima_conversiva_de_la_angiotensina_2_y_su_papel_emergente_en_la_regulación_del_sistema_renina_angiotensina)
23. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* [Internet]. 2005 Jul 7 [cited 2020 Aug 15];436(7047):112–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature03712>
  24. Li W, Moore MJ, Vasllieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* [Internet]. 2003 Nov 27 [cited 2020 Aug 15];426(6965):450–4. Available from: [www.nature.com/nature](http://www.nature.com/nature).
  25. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2020 Aug 15];203(2):631–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1570>
  26. Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006 Apr 4;78(19):2166–71.
  27. Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, Ito N, Ikushima M, Kaibe M, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2020 Aug 15];47(4):718–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505206>
  28. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer [Internet]. Vol. 440, *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. Springer Verlag; 2000 [cited 2020 Aug 15]. p. 653–66. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s004240000307>
  29. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer. *Annu Rev Biomed Eng* [Internet]. 2007 Aug 15 [cited 2020 Aug 15];9(1):121–67. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959>
  30. Pillinger NL, Kam PCA. Endothelial glycocalyx Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. Vol. 45, *Anaesth Intensive Care*. 2017.
  31. J. Drake-Holland A, I.M. Noble M. Update on the Important New Drug Target in Cardiovascular Medicine – the Vascular Glycocalyx. *Cardiovasc Hematol Disord Targets*. 2012;12(1):76–81.
  32. Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases. *Ann Biomed Eng* [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Aug 15];40(4):840–8. Available from: [/pmc/articles/PMC3306510/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC3306510/?report=abstract)
  33. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE.



- Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol* [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2020 Aug 15];557(3):889–907. Available from: /pmc/articles/PMC1665140/?report=abstract
34. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. Vol. 108, *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press; 2012. p. 384–94.
  35. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45(3):259–70.
  36. Kamp-jensen M, Olesen KL, Bach V, Schütten HJ, Engquist A. Changes in serum electrolyte and atrial natriuretic peptide concentrations, acid-base and haemodynamic status after rapid infusion of isotonic saline and ringer lactate solution in healthy volunteers. *Br J Anaesth* [Internet]. 1990 [cited 2020 Aug 15];64(5):606–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2141274/>
  37. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Welsch U, Conzen P, et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2020 Aug 15];289(5 58-5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15964925/>
  38. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, et al. Hydrocortisone Preserves the Vascular Barrier by Protecting the Endothelial Glycocalyx [Internet]. Vol. 107, *Anesthesiology*. 2007 [cited 2020 Aug 15]. Available from: [www.anesthesiology.org](http://www.anesthesiology.org)
  39. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Aug 15]. p. 1033–4. Available from: <https://www>.
  40. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [Internet]. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020 [cited 2020 Aug 15]. p. 846–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
  41. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Aug 15];46(5):854–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222812/>
  42. Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A. The role of venous return in critical illness and shock-Part I: Physiology [Internet]. Vol. 41, *Critical Care Medicine*. Crit Care Med; 2013 [cited 2020 Aug 15]. p. 255–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23269130/>
  43. Malbrain MLNG, Regenmortel N Van, Owczuk R. It is time to consider the four D's of fluid management. *Editor Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet]. 2015 [cited 2020 Aug 15]; 47:1–5. Available from:

www.ait.viamedica.pl

44. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation Fluids. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Sep 26 [cited 2020 Aug 15];369(13):1243–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208627>
45. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2017 [cited 2020 Aug 15]. p. 155–70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-016-4573-3>
46. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, 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 [Internet]. Vol. 8, *Annals of Intensive Care*. Springer Verlag; 2018 [cited 2020 Aug 15]. p. 66. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-018-0402-x>
47. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: A conceptual model. *Br J Anaesth* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Aug 15];113(5):740–7. Available from: <https://academic.oup.com/bja/article/113/5/740/2920186>
48. Svensén C, Hahn RG. Volume kinetics of ringer solution, dextran 70, and hypertonic saline in male volunteers. *Anesthesiology* [Internet]. 1997 [cited 2021 Feb 9];87(2):204–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9286883/>
49. Lamke LO, Liljedahl SO. Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation* [Internet]. 1976 [cited 2021 Feb 9];5(2):93–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/69313/>
50. Warner DS, Hahn RG. Volume Kinetics for Infusion Fluids [Internet]. Vol. 113, *Anesthesiology*. 2010 [cited 2020 Aug 15]. Available from: [www.anesthesiology.org](http://www.anesthesiology.org).
51. Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Aug 15];33(7):475–82. Available from: <https://journals.lww.com/00003643-201607000-00002>
52. Drobin D, Hahn RG. Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. *Anesthesiology* [Internet]. 2002 [cited 2020 Aug 15];96(6):1371–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12170049/>
53. Hahn RG. Understanding volume kinetics. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Aug 15];64(5):570–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aas.13533>
54. *Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting* [Internet]. *Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting*. Cambridge University Press; 2016 [cited 2020 Aug 15]. Available from: [/core/books/clinical-fluid-therapy-in-the-perioperative-setting/AFEA736CA98CA3E93EB3901E8EDF2F7B](http://core/books/clinical-fluid-therapy-in-the-perioperative-setting/AFEA736CA98CA3E93EB3901E8EDF2F7B)

55. Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(7):475–82.
56. Svensén CH, Olsson J, Hahn RG. Intravascular fluid administration and hemodynamic performance during open abdominal surgery. *Anesth Analg* [Internet]. 2006 Sep [cited 2020 Aug 15];103(3):671–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16931679/>

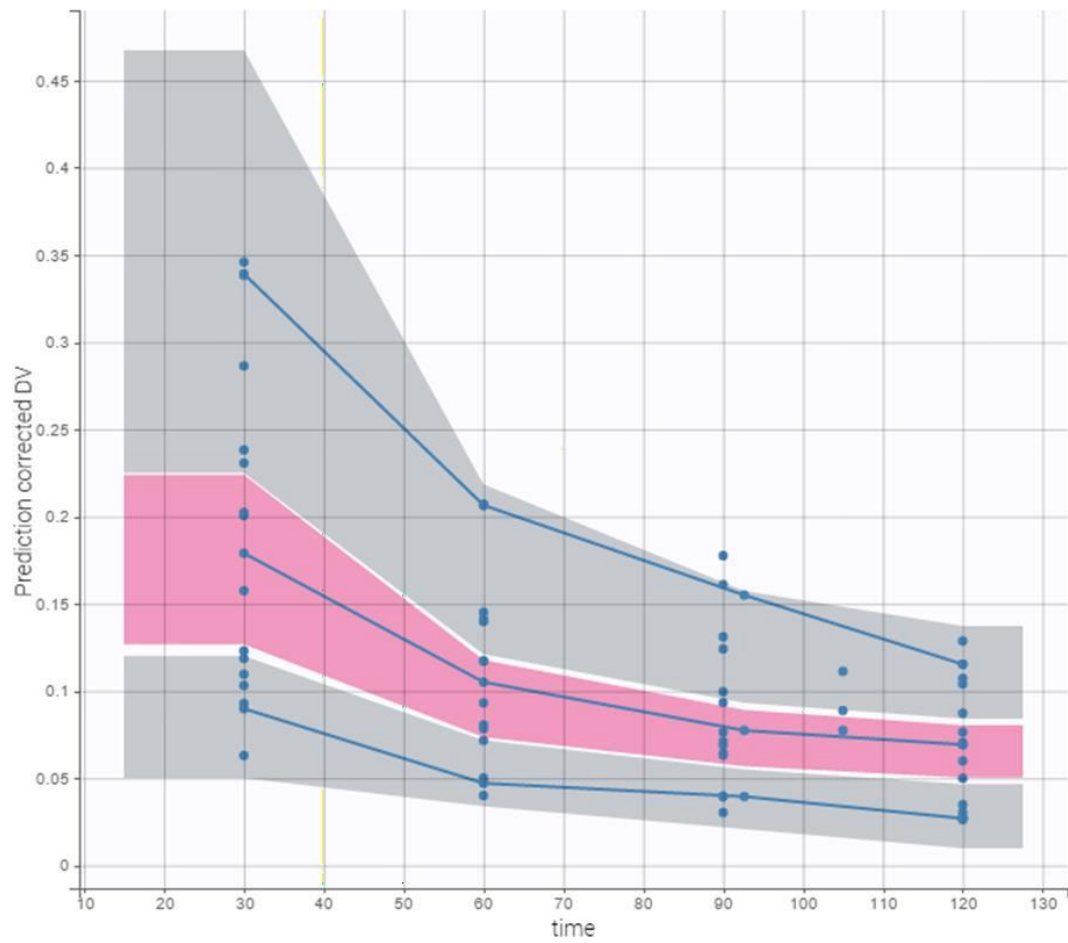


Figura 1. Verificación predictiva visual, muestra las concentraciones predichas y observadas, así como las percentiles 10, 50 y 90, todas excepto una muestra cae dentro de los intervalos de confianza.

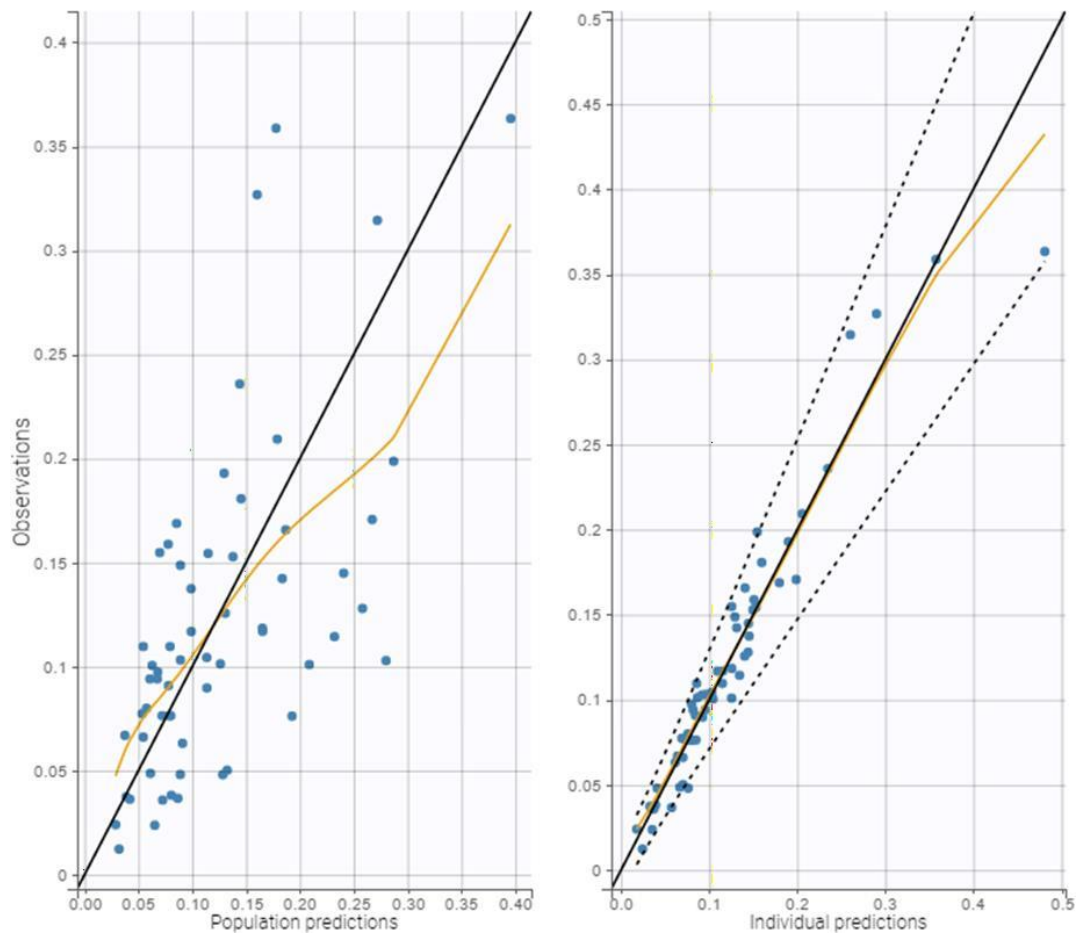


Figura 2. Gráfico diagnóstico muestra a la izquierda la relación entre las concentraciones predichas por el modelo poblacional versus las concentraciones observadas. El gráfico del lado derecho muestra la relación entre las concentraciones predichas individuales Bayesianas incluyendo covariables y las concentraciones observadas.

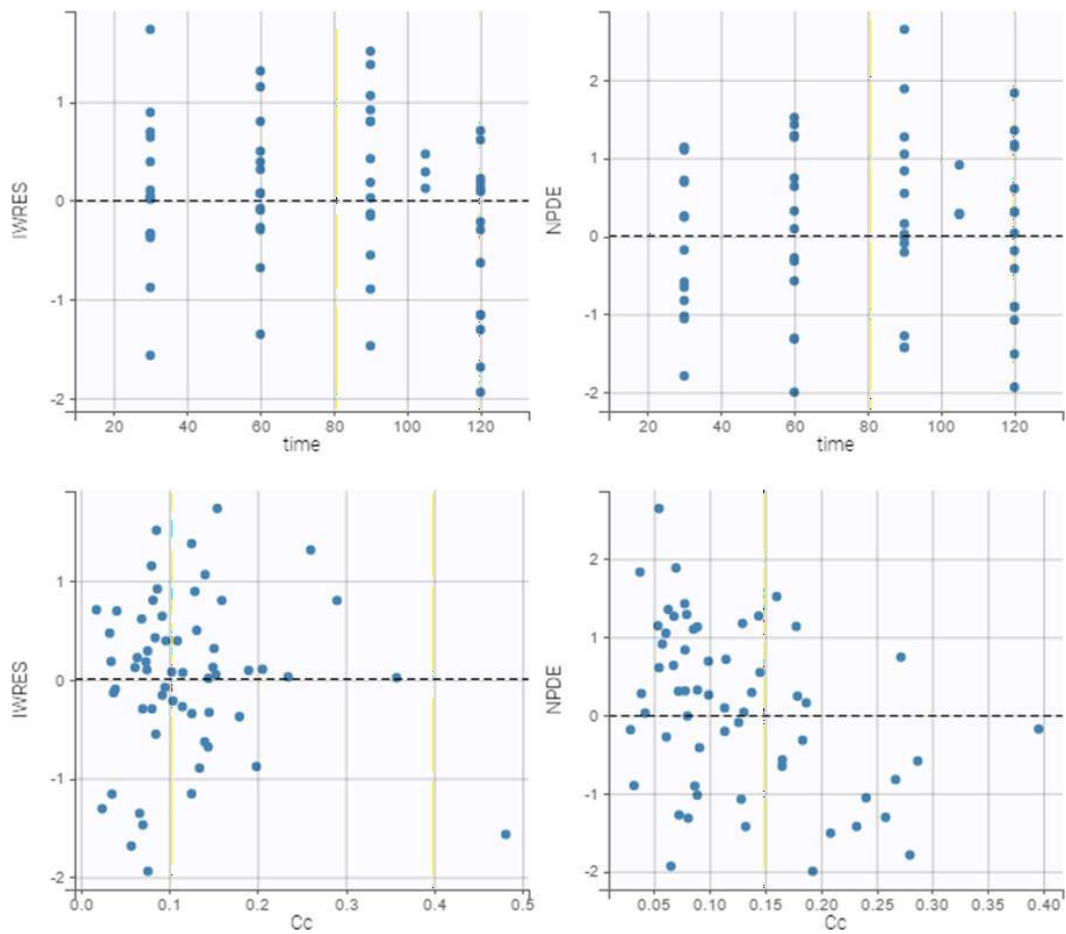


Figura 3. El gráfico diagnóstico nos muestra la relación entre los residuales, el tiempo y las concentraciones. La distribución es aleatoria y prácticamente todos los puntos están comprendidos entre  $\pm 2$  desviaciones estándar.

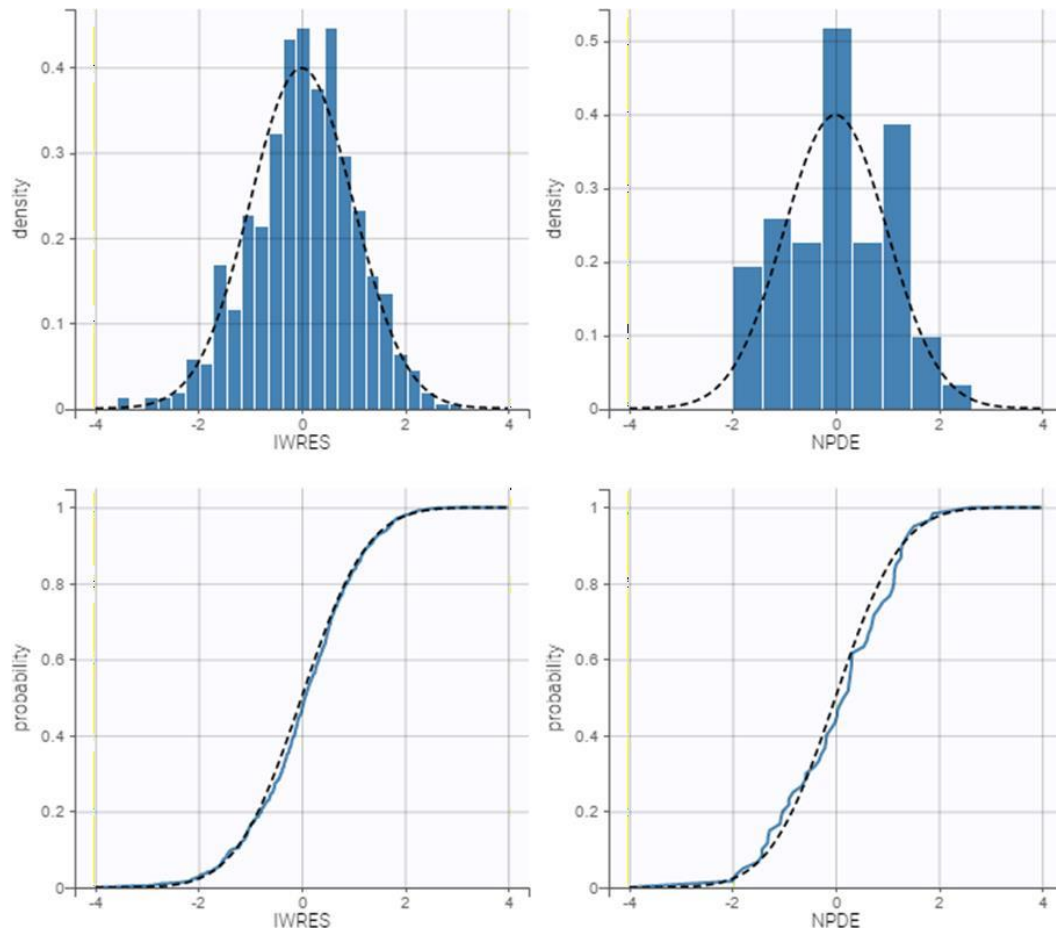


Figura 4. La figura muestra la distribución individual (parte superior) y acumulada (parte inferior) de los residuales. Vemos que se ajustan a una distribución normal con una media de cero, lo cual se ajusta a los supuestos del modelo.