



Manejo de líquidos en el perioperatorio: principios generales

Perioperative fluid management: general principles

Dr. Jaime Pablo Ortega-García,* Dra. Angélica Yanine López-Ramírez†

RESUMEN. La terapia de líquidos en el perioperatorio ha sido tema de amplia discusión y estudio en la última década. Partiendo de ideas y conceptos científicos cambiantes que intentan explicar y entender el comportamiento de los fluidos en el organismo, nos encontramos desde 1896 con el Principio de Starling explicando la fisiología de homeostasis de líquidos dentro y fuera de la capa de la superficie endotelial (CSE) hasta la época actual, donde gracias al conocimiento de la existencia del glucocálix o también llamado «protector de la membrana celular» hemos transformado y racionalizado la fluidoterapia perioperatoria y dejamos atrás conceptos como el reemplazo exagerado de pérdidas perioperatorias y nos enfocamos en terapia guiada por objetivos que optimicen la recuperación del paciente y disminuyan las complicaciones postoperatorias.

ABSTRACT. Perioperative fluid therapy has been the subject of extensive discussion and study over the past decade. Starting from changing scientific ideas and concepts that attempt to explain and understand the behavior of fluids in the organism, we find ourselves since 1896 with Starling's Principle explaining the physiology of fluid homeostasis inside and outside the endothelial surface layer (ESL) up to the present time, where thanks to the knowledge of the existence of glucocalyx or also called "cell membrane protector" we have transformed and rationalized perioperative fluid therapy and left behind concepts such as the exaggerated replacement of perioperative losses and focused on therapy guided by objectives that optimize patient recovery and reduce postoperative complications.

Abreviaturas:

CSE = Capa de la superficie endotelial.

INTRODUCCIÓN

La práctica médica busca continuamente mejorar los cuidados que brinda al paciente, teniendo como premisa garantizar su seguridad y disminuir al máximo la tasa de complicaciones. La terapia de líquidos óptima en el perioperatorio favorece la recuperación, disminuye las complicaciones y contribuye en la reducción de los días de estancia intrahospitalaria⁽¹⁻⁴⁾; sin embargo, aunque es piedra angular en el perioperatorio, las recomendaciones para la administración de fluidos continúan siendo tema de controversia.

Entre las complicaciones relacionadas con el manejo inadecuado de líquidos destacan: edema pulmonar agudo, edema de tejidos blandos, hipervolemia o hipovolemia asociada a hipoperfusión generalizada, retardo en la cicatrización y dehiscencia de herida quirúrgica, alteraciones en la función renal, coagulopatía, falla cardiorrespiratoria, etcétera⁽⁵⁻¹⁴⁾.

A pesar de tener más de 185 años de experiencia en el uso de líquidos endovenosos, persiste la controversia en la elec-

ción de la solución ideal y la cantidad óptima a administrar de acuerdo a las necesidades del paciente. La literatura reporta que alrededor del 20% de pacientes adultos hospitalizados reciben una terapia con líquidos inapropiada^(15,16). A nivel mundial, cada año aproximadamente 230 millones de pacientes son quirúrgicos⁽¹⁷⁾ y aunque la tasa de mortalidad general es baja (1-4%), se sugiere que hay un pequeño subgrupo de alto riesgo con elevada morbilidad. Los subgrupos de alto riesgo, incluyen pacientes geriátricos, cirugía mayor electiva, cirugía de urgencia, pacientes con múltiples comorbilidades y alto riesgo de sangrado, ASA III-V, en quienes el manejo inadecuado de soluciones endovenosas puede determinar una evolución tórpida e incluso llevar a la muerte⁽¹⁸⁾.

La administración de soluciones es una acción omnipresente en el escenario quirúrgico de cualquier índole y llevada a cabo por el anestesiólogo. En la última década los protocolos dirigidos por objetivos y metas han sido implementados y hay indicios de que son una mejor opción en el manejo de pacientes al compararlo contra una terapia restrictiva o liberal. La

* Especialista en Anestesiología y Medicina Crítica.

† Médico Anestesiólogo.

Centro Médico ABC.

Palabras clave:

Balance hidroelectrolítico, glucocálix, terapia dirigida por metas.

Keywords:

Water-electrolyte balance, glycocalyx, goal directed therapy.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Pablo Ortega García

Tel: 55-55-03-84-31

E-mail:

jaimepaortega@hotmail.com

Recibido para publicación:

10-09-2018.

Aceptado para publicación:

14-02-2019.

terapia con soluciones insuficiente puede provocar hipoperfusión, alteraciones renales y falla orgánica múltiple. La terapia con líquidos excesiva puede generar edema pulmonar por sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca requiriendo manejo especial en la Unidad de Terapia Intensiva.

La pregunta de cuándo o en qué escenario se deben usar coloides o cristaloides permanece en debate, evidencia reciente sugiere el uso de soluciones cristaloides balanceadas como una mejor opción en este momento; desafortunadamente, en muchas de nuestras salas de quirófano existe una falta de racionalidad y al ignorar hechos científicos establecidos cometemos iatrogenia en uso de líquidos⁽¹⁹⁾.

Debemos tener en cuenta que la administración de soluciones endovenosas es una terapia médica farmacológica con distintas indicaciones, contraindicaciones y como ya hemos mencionado con diversos efectos adversos; por consiguiente una discusión segura es errónea, ignorando que la aplicación de cualquier droga potente siempre es el resultado de los pros- y contras sobre las bases individuales. Los coloides y cristaloides son drogas con composición diferente y su vez con distinta farmacocinética y farmacodinamia, afectadas por las propiedades fisiológicas de la membrana celular y la capa de superficie endotelial (ESL), que consiste en un frágil esqueleto de glicocálix y que se une a los componentes del plasma⁽²⁰⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Tradicionalmente se había pensado que la cirugía y el trauma provocan una gran pérdida de volumen fuera del espacio intravascular, incluso sin una pérdida de sangre masiva. Este concepto se asumió así por décadas y se trataba con elevados volúmenes de soluciones cristaloides con el fin de mantener una adecuada precarga. El manejo de grandes cantidades de líquidos por los anestesiólogos sobre todo en cirugía mayor, daba como resultado un exceso en el balance de líquidos atribuido o justificado por una compensación del déficit de líquidos debido a un ayuno prolongado, pérdidas insensibles, pérdidas al tercer espacio, pérdidas de acuerdo al tipo de cirugía y a las horas de exposición de los tejidos⁽²¹⁾.

Chappell y colaboradores⁽²¹⁾ en el 2009 reportaron que gracias a las terapias hídricas donde se reponían estas «pérdidas» el paciente resultaba con una ganancia ponderal de aproximadamente 10 kg con relación directa a complicaciones severas. Lamke y cols,⁽²²⁾ demostraron que las pérdidas insensibles eran mucho menores a las que se pensaban; adicionalmente el impacto del ayuno sobre el volumen intravascular parece ser limitado, incluso después de un ayuno de 10 horas el volumen sanguíneo intravascular parece conservarse en rangos de normalidad⁽²³⁾. Detalladas búsquedas del misterioso tercer espacio han revelado que este no existe⁽²⁴⁾. Posiblemente las pérdidas perioperatorias del volumen intravascular, fuera de un sangrado agudo, no son más ni menos, que un cambio

dentro del compartimento extracelular hacia el espacio intersticial. En un adulto de 70 kg de peso el 60% de su masa corporal es agua, calculando el agua corporal total en 42-45 litros, el líquido intracelular es de aproximadamente 30 litros, y el líquido extracelular de 15 litros, de los cuales 12 litros se encuentran en el espacio intersticial y 3 litros en plasma. Los dos compartimientos del espacio extracelular son anatómicamente separados por la barrera vascular que en contraste a las membranas celulares permite un fácil y libre intercambio de pequeñas moléculas como los electrolitos⁽²⁵⁾.

El fisiólogo británico Ernest Starling introdujo su famoso modelo fisiológico de la barrera vascular en 1896, asegurando que dentro de los vasos sanguíneos son altas las presiones hidrostática y coloidosmótica. Starling creía que el espacio intersticial contenía una baja concentración de proteínas y una baja presión hidrostática; esta teoría resultaba en dos fuerzas opuestas, dando una filtración neta por unidad de tiempo en los segmentos de alta presión, los cuales se compensaban en una parte extensa por la reabsorción venular y donde el exceso de líquido era drenado por el sistema linfático⁽²⁶⁾; sin embargo, estudios experimentales han demostrado que el estudio clásico de Starling podría ser inexacto. Hace más de 10 años Adamson y colaboradores describieron en un modelo microvascular mesentérico en ratas, que la barrera también trabaja y que un glicocálix intacto es el determinante primario del balance en el intercambio de líquidos^(27,28).

La década pasada trajo interesantes conceptos en la fisiología de la barrera vascular al mostrarnos que una pequeña y frágil estructura en el lado luminal de la superficie endotelial determina lo que llamamos «competencia de la barrera vascular». Esto incrementó el conocimiento de un modelo vascular más adecuado en las observaciones fisiológicas relativamente nuevas en relación al conocimiento clásico.

El también llamado glicocálix endotelial es una capa rica en carbohidratos que reviste el lado luminal del endotelio vascular saludable, está constituido por una membrana unida a proteoglicanos y glicoproteínas, principalmente *syndecan* y *glipican*⁽²⁰⁾. El ácido hialurónico es otra importante parte de esta estructura; juntas se unen a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina humana, construyendo una capa fisiológicamente activa que recubre el endotelio con un grosor aproximado de un micrómetro; en condiciones normales el glicocálix fija cuantitativamente alrededor de 700 a 1,000 mL de plasma por debajo de su superficie⁽²⁹⁾. Las moléculas del plasma de la parte no circulante están en equilibrio dinámico con aquellas del plasma circulante, representando el espacio de distribución de las células rojas circulantes. El papel fisiológico de la capa de la superficie endotelial (CSE) es impresionante, ya que dentro del segmento de alta presión el glicocálix endotelial actúa como una franja intravascular que retiene los constituyentes del plasma que serían forzados por la fuerza hidrostática hacia el intersticio y así construye la

CSE. Un pequeño remanente del flujo ultrafiltrado del plasma a través de las uniones intercelulares da un espacio libre de proteínas debajo de esta capa, mismo que se mueve hacia el espacio intersticial donde es permanentemente removido por el sistema linfático (Figura 1).

Por lo tanto, de acuerdo al conocimiento actual, la fuerza de la presión oncótica mantiene el compartimento vascular desarrollado exclusivamente en el lado luminal de la pared de los vasos a través del glicocálix endotelial, sin tomar en cuenta las condiciones del líquido intersticial. En los segmentos venulares de baja presión, la competencia de la barrera vascular es menos significativa y no se necesita una reabsorción neta.

Más allá de la importancia del glicocálix en la barrera vascular, el CSE participa en otros procesos tales como prevenir la adhesión firme de leucocitos y plaquetas a la pared de los vasos, transmisión de corte al estrés por fuerzas de cizallamiento de los líquidos contra la membrana celular el cual desencadena la liberación de óxido nítrico por la CSE, y modulación en la respuesta inflamatoria y coagulación^(20,30,31).

Actualmente sabemos que la capa de glicocálix se daña en estados de hipervolemia, choque, hiperglicemia, isquemia, reperfusión, lesión pulmonar aguda y sepsis entre otros, y que al encontrarse dañado desaparece el mecanismo protector y regulador más importante de la membrana celular. El

glicocálix dañado resulta en un aumento de la permeabilidad vascular que puede generar edema, adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio, alteración en la biodisponibilidad de óxido nítrico, aumento de riesgo cardiovascular sobre todo en estados de hiperglicemia e hiperlipidemia⁽³²⁻³⁶⁾.

Dentro de las condiciones que pudiesen proteger esta membrana se describe el uso de anestésicos inhalatorios, hidrocortisona, antitrombina III, antioxidantes, evitar hipervolemia así como la liberación del péptido atrial natriurético, niveles normales de proteínas y albúmina⁽³⁷⁾.

SOLUCIONES INTRAVENOSAS EN EL PERIOPERATORIO

Cristaloides

El cristaloides más empleado en la práctica clínica en pacientes hospitalizados es la solución salina al 0.9%, la cual contiene 154 mmol/L de iones sodio y cloro⁽³⁸⁾. Esta concentración de cloro es mayor a la que se encuentra en el plasma que es aproximadamente de 100 mmol/L. Grandes infusiones de soluciones ricas en cloro, como la solución salina al 0.9%, pueden provocar acidosis metabólica hiperclorémica y alterar la diferencia iónica⁽³⁹⁾; este fenómeno ha sido demostrado tan-

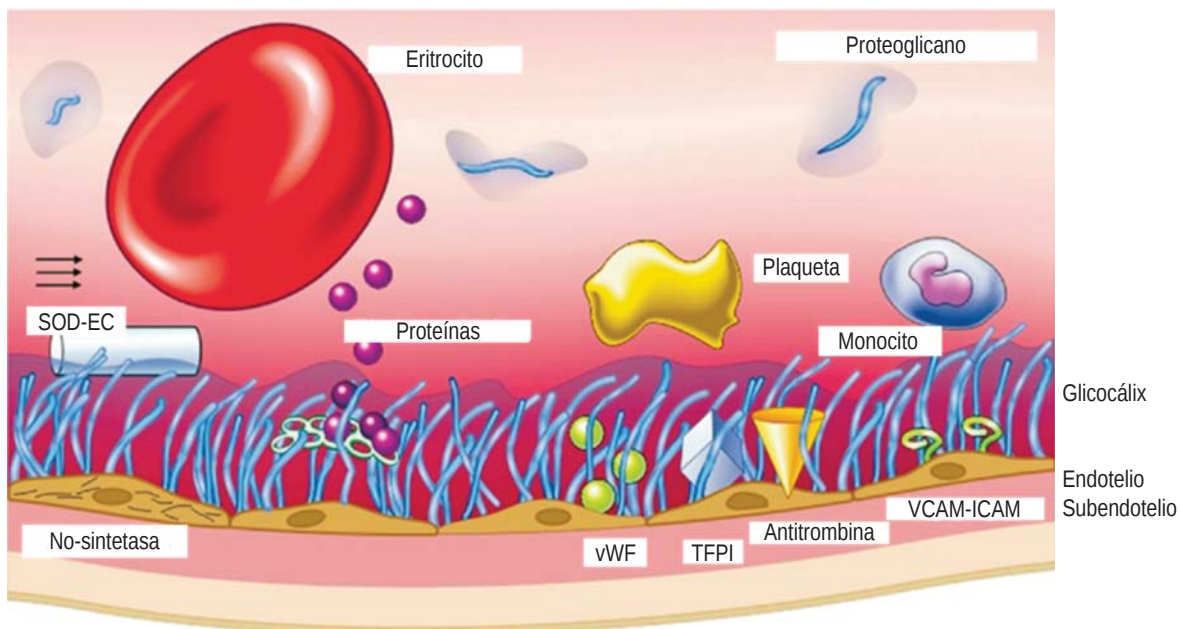


Figura 1: Glicocálix. Regula la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa, sirve como barrera fisiológica para macromoléculas, proteínas del plasma y lipoproteínas; atenúa la adhesión de plaquetas y leucocitos.

NO = Óxido nítrico, vWF = Factor de von Willebrand, TFPI = Inhibidor de la vía del factor tisular, VCAM = Molécula de adhesión celular vascular, ICAM = Molécula de adhesión intracelular, SOD-EC = Superóxido dismutasa extracelular.

Fuente: Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Stroes ES. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:507-511.

to en voluntarios sanos como en pacientes quirúrgicos⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. La hipercloremia puede estar asociada con una disminución en el flujo sanguíneo renal y en el filtrado glomerular⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. Las soluciones cristaloides balanceadas ofrecen una mejor alternativa que al uso de solución salina al 0.9%, pues semejan más la composición plasmática, tienen menor concentración de cloro que la solución salina y los iones cloro son usualmente reemplazados con bicarbonato o aniones orgánicos (acetato o lactato) evitando así los efectos indeseables de la solución salina en exceso. Comúnmente las soluciones balanceadas que se usan en la práctica clínica son de la marca Plasma Lyte 148 o sterofundin.

El Dr. O'Malley y sus colaboradores realizaron en el 2005 un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, donde compararon el uso de solución salina al 0.9% contra solución Ringer lactato en 51 pacientes sometidos a trasplante renal, demostrando una mayor tasa de hiperkalemia (29% versus 0%) y acidosis metabólica (31% versus 0%) en pacientes que recibieron solución salina, aunque no hubo diferencia significativa en pruebas de función renal en el postoperatorio⁽⁴⁷⁾. En trasplante hepático el uso de líquidos basados en solución salina al 0.9% se asoció a lesión renal aguda⁽⁴⁸⁾.

Algunos clínicos han evitado tradicionalmente las soluciones balanceadas en ciertas situaciones que involucran hiperkalemia, por ejemplo en insuficiencia renal, cirugía de trasplante renal y tratamiento de cetoacidosis diabética. No obstante, hay evidencia que apoya su uso en estas situaciones^(49,50).

En un estudio prospectivo, no aleatorizado de 760 pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva, se comparó el uso de soluciones ricas en cloro versus soluciones cristaloides balanceadas y se demostró una reducción de acidosis por gasometría sin cambios en las concentraciones de sodio y potasio⁽⁵¹⁾. En un segundo análisis de esta población, se encontró que en el grupo de terapia restrictiva de cloro hubo una menor tasa de lesión renal aguda⁽⁵²⁾. En otro estudio clínico realizado en pacientes sépticos en la Unidad de Terapia Intensiva, al comparar el uso de soluciones no balanceadas versus soluciones balanceadas, el uso de soluciones balanceadas redujo la mortalidad hospitalaria de manera significativa (19.6% versus 22.8% RR 0.86)⁽⁵³⁾.

COLOIDES

Los coloides son suspensiones de moléculas grandes, generalmente en 0.9% de solución salina y recientemente en soluciones balanceadas; la solución coloide posee una vida media más prolongada que los cristaloides, incrementando la presión oncótica del plasma y reduciendo la tasa de ultrafiltración glomerular. Se han utilizado como líquidos de reanimación; sin embargo, en pacientes críticos la permeabilidad endotelial está aumentada y estas grandes moléculas pueden difundir al intersticio, incrementando el edema y el daño a órganos como

el riñón. La albúmina al 4 o 5% es considerada como referente de una solución coloide, es manufacturada de la donación de sangre humana y es relativamente costosa; es ampliamente usada como una alternativa en la reanimación hídrica, hasta que en 1998 cuando un metaanálisis publicado en Cochrane concluyó que su uso se asociaba a un incremento en el riesgo de mortalidad⁽⁵⁴⁾, este artículo fue muy criticado por su metodología y diversidad de pacientes. A partir de entonces adquirieron relevancia los coloides sintéticos, por ejemplo las soluciones basadas en gelatina y almidones. La evaluación de la solución salina contra albúmina (estudio SAFE) examinó 6,997 adultos en la Unidad de Terapia Intensiva de hospitales en Australia y Nueva Zelanda, no encontrando diferencia en la mortalidad a 28 días o en la incidencia de una nueva falla orgánica, pero se observó un efecto deletéreo en pacientes con trauma cerebral en el grupo del uso de albúmina⁽⁵⁵⁾; no se ha podido confirmar el efecto benéfico de la albúmina en sepsis⁽⁵⁶⁾. Hay poca evidencia que apoye el uso extenso de albúmina en el perioperatorio en el momento actual.

En las pasadas dos décadas, los hidroxietil almidones y los derivados de gelatina fueron los coloides más ampliamente usados; sin embargo siempre ha existido riesgo por los efectos deletéreos relacionados a su uso. Los almidones han mostrado provocar alteraciones en la hemostasia e incremento en el sangrado postoperatorio. Las soluciones a base de gelatina son menos usadas y por tanto menos investigadas; no obstante, datos observacionales las han asociado a nefrotoxicidad similar al uso de almidones⁽⁵⁷⁾. Existen estudios de la gravedad de usar almidones cuando la membrana vascular (glicocáliz dañado) está afectada en su permeabilidad, aunque a su favor se ha encontrado que disminuyen la liberación de factores proinflamatorios. Tanto el uso de almidones como el de gelatinas se ha asociado a anafilaxia en el perioperatorio^(58,59).

MANEJO PERIOPERATORIO

Como hemos mencionado anteriormente, se ha descrito el manejo de líquidos de forma liberal o restrictiva, pero actualmente el balance hídrico guiado por objetivos se ha postulado como el estándar en el manejo de líquidos en el perioperatorio al proponer un manejo individualizado de acuerdo a las características y necesidades de cada paciente y el entorno quirúrgico específico. No se recomienda una carga hídrica preoperatoria como reposición de ayuno preoperatorio y aunque el ayuno prolongado no favorece las condiciones preoperatorias del paciente quirúrgico, no se justifica el uso excesivo de líquidos para suplir este déficit probablemente inexistente; en protocolos de recuperación acelerada se recomienda la administración de una carga carbohidratos oral preoperatoria mostrando mejorar en el postoperatorio la fuerza muscular y atenuar la resistencia a la insulina⁽⁶⁰⁻⁶³⁾. Como fluidoterapia de mantenimiento se sugiere el uso de

soluciones balanceadas como Plasma Lyte o Normosol, en un rango de 1 a 3 mL/kg de peso⁽²¹⁾.

En el caso de pérdidas mayores o clínicamente significativas, la administración de líquidos se hará por etapas, entendiendo que hay un gran debate en qué tipo de soluciones emplear, sobre todo en las primeras fases y que la evidencia actual se inclina a favor del uso de soluciones balanceadas, pero un factor que debe ser sustancialmente tomado en cuenta, es el estado que guarda la membrana endotelial de los vasos (glicocálix); hemos descrito los factores que más lo deterioran, así como los que lo tienden a proteger⁽³⁷⁾, en todo caso el médico anestesiólogo a cargo debe individualizar el caso de acuerdo a la situación clínica, para decidir qué tipo de solución se administrará. En pacientes críticamente enfermos los coloides deben ser usados con mayor precaución y juicio, su uso debe ser objetivamente analizado^(47-53,64-72).

La terapia de reanimación hídrica se utiliza en aquellos pacientes en los que se presenta una pérdida significativa de volumen o que presentan datos clínicos de hipoperfusión como taquicardia, hipotensión arterial, alteraciones del estado de conciencia o estado de choque que pone en peligro la vida del paciente. La primera etapa de la reanimación se denomina fase de rescate y su objetivo es mantener la presión arterial media en rangos de perfusión sistémica (al menos 65 mmHg) buscando mejorar la perfusión tisular. Dependiendo el tipo de monitoreo utilizado (invasivo o no invasivo) se recomienda establecer el estado de volemia actual y si el paciente podría responder a fluidoterapia o el uso de vasopresores, para lo cual se sugieren pruebas clínicas como el levantamiento de extremidades o el uso de monitoreo de variabilidad del pulso. Se establece como meta buscar una variabilidad de presión menor al 10-12%, un incremento en el volumen latido menor al 10% y corregir el tiempo de flujo de 0.35-4.0 s en combinación con un incremento en el volumen sistólico menor al 10%⁽⁷³⁾. Es decir, clínicamente sostener presión arterial y evitar hipoperfusión de tejidos.

La segunda etapa es la fase de optimización, en ella probablemente ya no está en riesgo la vida del paciente, pero requiere de terapia con soluciones y optimizar la función

cardíaca; dos puntos esenciales en esta etapa son mejorar el gasto cardíaco y el transporte de oxígeno. Debe monitorizarse y estabilizar la saturación venosa de oxígeno y disminuir el ácido láctico arterial; es también momento de decidir si se inicia, detiene o continua el uso de drogas vasoactivas y evaluar la respuesta a la terapia con líquidos⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

La tercera etapa es la llamada fase de estabilización, las principales metas en este momento son proveer soporte, prevenir el empeoramiento de falla orgánica y evitar complicaciones iatrogénicas. La necesidad de líquidos en esta etapa está dirigida a mantener el volumen intravascular, homeostasis y reemplazar las pérdidas de líquidos; y como en todas las etapas, es indispensable monitorizar y valorar el estado del volumen y balance de fluidos. En este momento los pacientes son susceptibles a una excesiva e innecesaria acumulación de líquidos y remover o no el exceso de líquidos es controversial.

La fase final o de reducción es una recuperación del paciente, es una etapa de destete de la ventilación, del apoyo de drogas vasoactivas y los líquidos acumulados son movilizados y removidos. Es importante llevar balances negativos y evitar toxicidad por la terapia con líquidos⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

CONCLUSIONES

El manejo de líquidos en el perioperatorio es un tema altamente controvertido, en el que debemos tener presente que la evidencia científica actual obliga al anestesiólogo conocer la fisiología de la CSE y glicocálix, que nos explican la dinámica de la permeabilidad y transporte de líquidos, conocer a detalle la composición de las soluciones endovenosas, el uso de terapia dirigida por objetivos y los distintos métodos de evaluación del estado volémico del paciente para poder abordar los distintos escenarios clínicos perioperatorio de una manera más racional y metódica, logrando así el gran cometido médico: primero no hacer daño. Individualizar a cada paciente es punto clave, reconociendo que no todos los pacientes requieren terapia de reanimación y que la dosis de líquidos administrados así como su composición será distinta en cada caso.

REFERENCIAS

1. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1312-1313.
2. Thiele RM, Rea KM, Turrettine FE, et al. Standardization of care impact of an enhanced recovery protocol on length of stay complications, and direct costs after colorectal surgery. *J Am Coll Surg*. 2015;220:430-443.
3. Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery getting the balance right. *Proc Nutr Soc*. 2010;69:488-498.
4. Gan TJ, Sopitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*. 2002;97:820-826.
5. De Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med*. 2001;29:1261-1267.
6. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125-139.
7. Permer A, Haase N, Guttomsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367:124-134.

8. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-1911.
9. Le Tourneau JL, Pinney J, Phillips CR. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. *Crit Care Med*. 2012;40:847-854.
10. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Ann Intensive Care*. 2014;4:21.
11. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak and fluid balance. *Ann Intensive Care* 2012;2:S1.
12. Daugherty EL, Hongyan Liang, Taichman D, et al. Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large- volume resuscitation. *J Intensive Care Med*. 2007; 22:294-299.
13. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12:R74.
14. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:107-115.
15. Latta T. Saline venous injection in cases de malignant cholera, performed while in the vapour-bath. *Lancet*. 1832;19:173-176.
16. Cook P, Bellis M. Knowing the risk. *Public Health*. 2001;115:54-61.
17. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372:139-144.
18. Pearse RM, Harrison Da, James P, et al. Identification and characterization of the high- risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care*. 2006;10:R81.
19. Chappell D, Jacob M. Hydroxyethyl starch- the importance of being earnest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:61.
20. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. *Basic Res Cardiol*. 2010;105:687-701.
21. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008;109:723-740.
22. Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HL. Insensible perspiration from the skin under standardized environmental conditions. *Scand J Clin Lab Invest*. 1977;37:325-331.
23. Jacob M, Chappell D, Conzen P, et al. Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:522-529.
24. Jacob M, Chappell D, Rehm M. The "third space"- fact or fiction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009;23:145-157.
25. Jacob M, Chappell. Effects of perioperative fasting on haemodynamics and intravascular volumes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012;26:421-430.
26. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol*. 1896;19:312-326.
27. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, et al. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol*. 2004;557:889-907.
28. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res*. 2007;73:575-586.
29. Pries AR, Secomb TW, Gaetgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Archiv Eur J Physiol*. 2000;440:653-666.
30. Chappell D, Dorfler N, Jacob M, et al. Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. *Shock*. 2010;34:133-139.
31. Jacob M, Rehm M, Loetsch M, et al. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress- induced, nitric oxide- mediated coronary dilatation. *J Vasc Res*. 2007;44:435-443.
32. Nelson A, Berkestet I, Schmidtchen A, et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock*. 2008;30:623-627.
33. Rehm M, Bruegger D, Christ F, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007;116:1896-1906.
34. Nieuwdorp M, Van Haeften TW, Gouverneur MC, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation *in vivo*. *Diabetes*. 2006;55:480-486.
35. Rhem M, Haller M, Orth V, et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology*. 2001;95:849-856.
36. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, et al. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg*. 2011;254:194-200.
37. Ghada M. Implications of recent accumulating knowledge about endothelial glycocalyx on anesthetic management. *J Anesth*. 2015;29:269-278.
38. Stoneham M, Hill E. Variability in postoperative fluid and electrolyte prescription. *Br J Clin Pract*. 1997;51:82-84.
39. Cawla G, Drummond G. Water, strong ions, and weak ions. *Contin Educ Anaesth Crit Care pain*. 2008;8:108-112.
40. Williams EL, Hildebrand KL, Mc Cormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg*. 1999;88:999-1003.
41. McFarlane C, Lee A. A comparison of plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia*. 1994;49:779-781.
42. Scheingraber S, Rehm M. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999;90:1265-1270.
43. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012;256:18-24.
44. Reid F, Lobo DN, Williams RN, et al. Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)*. 2003;104:17-24.
45. Shaw AD, BagsHaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to plasma Lyte. *Ann Surg*. 2012;255:821-829.
46. Mc Cluskey SA, Karkoutli K, Wijeyesundera D, et al. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg*. 2013;117:412-421.
47. O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*. 2005;100:1518-1524.
48. Nadeem A, Salahuddin N, El Hazmi A, et al. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation. *Crit Care*. 2014;18:625.
49. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2011;29:670-674.
50. Chua H-R, Venkatesh B, Stachowski E, et al. Plasma Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27:138-145.
51. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med*. 2011;39:2419-2424.
52. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs Chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *J Am Med Assoc*. 2012;308:1566-1572.

53. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, et al. Association between the choice of iv crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med*. 2014;42:1585-1591.
54. Cochrane injuries Group. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317:235-240.
55. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247-2256.
56. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412-1421.
57. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison. *Crit Care Med*. 2011;39:1335-1342.
58. Laxenaire MC, Chapentier C, Feldman L. Reactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1994;13:301-310.
59. Marrel J, Christ D, Spahn DR. Anaphylactic shock after sensitization to gelatin. *Br J Anaesth*. 2011;107:647-648.
60. Henriksen MG, Hesselov I, Dela F, Hansen HV, Haraldsted V, et al. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:191-199.
61. Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljuggvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;208:76-83.
62. Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, et al. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg*. 2001;93:1344-1350.
63. Holte K. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid management in elective surgery. *Dan Med Bull*. 2010;57:B4 156.
64. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341:403-409.
65. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2007;357:874-884.
66. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2013;39:558-568.
67. Hartog CS, Skupin H, Natanson C, et al. Systematic analysis of hydroxyethyl starch (HES) reviews: proliferation of low-quality reviews overwhelms the results of well-performed meta-analyses. *Intensive Care Med*. 2012;38:1258-1271.
68. Antonelli M, Sandroni C. Hydroxyethyl starch for intravenous volume replacement: more harm than benefit. *JAMA*. 2013;309:723-724.
69. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125-139.
70. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:527-533.
71. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2): CD000567.
72. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012;38:368-383.
73. Berger MM, Gradwohl-Matis I, Brunauer A, Ulmer H, Dunser MW. Targets of perioperative fluid therapy and their effects on postoperative outcome: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81:794-808.
74. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739-746.
75. ARISE investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496-1506.
76. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301-1311.
77. Saffle JR. The phenomenon of fluid creep in acute burn resuscitation. *J Burn Care Res*. 2007;28:382-395.
78. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, et al. Fluid balance, diuretic use and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:966-973.
79. Bellomo R. Issue and challenges of fluid removal in the critically ill. *Br J Anaesth*. 2014;113:734-735.