

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTORA EN CUIDADOS CRÍTICOS Y TERAPIA

INTENSIVA

TÍTULO

**ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES ELEVADOS DE CLORO PLASMÁTICO, LUEGO DE LA
REANIMACIÓN CON CRISTALOIDES RICOS EN CLORO, CON LA GRAVEDAD Y MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS QUE INGRESAN DESDE EL SERVICIO DE EMERGENCIA A LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO.**

AUTOR

MD. GABELA ROSALES MARÍA CRISTINA

DIRECTOR DE TESIS: DR. CRISTIAN CEVALLOS

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. CARLOS ERAZO.

QUITO, 2019.

**ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES ELEVADOS DE CLORO PLASMÁTICO, LUEGO DE LA
REANIMACIÓN CON CRISTALOIDES RICOS EN CLORO, CON LA GRAVEDAD Y MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS QUE INGRESAN DESDE EL SERVICIO DE EMERGENCIA A LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO.**

LUGAR

HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS QUITO ECUADOR

AUTOR

MD. GABELA ROSALES MARÍA CRISTINA

DIRECTOR DE TESIS: DR. CRISTIAN CEVALLOS

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. CARLOS ERAZO

DEDICATORIA

A mis padres, a los maestros y doctores que se dieron el tiempo para hacernos mejores y a todos los objetores de conciencia que existen en esta carrera, porque ser diferentes no es malo.

Ma. Cristina Gabela

"Hago más caso del testimonio
de mi conciencia que de todos
los juicios que los hombres
hagan por mí"

Marco Tulio Cicerón

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mis padres, mi hermana y sobrina, a mi tío el señor Doctor Augusto Gabela que te han inspirado a seguir cada día y me han enseñado a no rendirte en el camino. Por los amigos distantes que con aun cuando no la vez todos los días siguen apoyándote para cumplir tus metas.

Ma. Cristina Gabela

RESUMEN

Varios estudios han pretendido demostrar el incremento de gravedad y mortalidad asociado a las alteraciones ácido base; la acidosis hiperclorémica es un desorden ácido base frecuente en pacientes críticos que son reanimados agresivamente con cristaloides ricos en cloro. La presente investigación pretende evaluar si el desarrollo de acidosis hiperclorémica tras la reanimación con más de 2 litros de soluciones no balanceadas ricas en cloro en el servicio de emergencia se asocia con incremento de la gravedad y mortalidad a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

MÉTODOS: Estudio de cohorte histórica, Tras la revisión de expedientes médicos y bitácoras de los pacientes del Hospital Enrique Garcés que ingresaron al servicio de la terapia intensiva desde emergencia del 1ero de agosto del 2018 hasta el 31 de agosto del 2019 que cumplieran con los criterios de ingreso establecidos. Se procedió a la depuración de la base de datos y de generación de las variables a cruzar en el programa Epi Info 7,2, SPSS 26, STATA 12 para proceder con el análisis descriptivo univariado y bivariado de cada una de las variables cuantitativas y cualitativas, para las cuales se calcularon , las medidas de tendencia central y de dispersión así como las frecuencias absolutas y relativas de acuerdo al tipo de variables, luego se procedió a realizar pruebas de hipótesis para identificar dependencia entre las variables identificadas para este estudio (dependiente e independientes), y la asociación se estableció por medio del OR y su intervalo de confianza El impacto que tiene el uso de soluciones no balanceadas ricas en cloro y de acidosis hiperclorémica sobre este grupo de pacientes al ingreso a uci se examinó utilizando tablas de contingencia de riesgo donde la significancia estadística fue aceptada si el valor de $p < 0,05$

RESULTADOS: Se encontraron 244 pacientes, con una media de edad de 50 años, y con predominio de pacientes del sexo femenino (54,10%), de los cuales 66% (n100) pacientes recibieron más de dos litros de solución salina al 0,9% durante la reanimación en emergencia. Un 46,3% de los pacientes ingresan a la emergencia ya con acidosis hiperclorémica y aun así se les administra soluciones no balanceadas ricas en cloro durante la reanimación. Con un cloro inicial valorado en este servicio de 102 mmol/L que se incrementa en un 5,5% hasta su ingreso a la terapia intensiva asociado al uso de estas soluciones. El análisis de las tablas de contingencia mostro que la administración de dos litros de solución salina a los pacientes críticos de la emergencia favorece 7,9 veces más la generación de acidosis hiperclorémica (OR 7,9 IC 1,5 – 40,4 $p < 0,05$), No se asoció mortalidad por escalas APACHE o SOFA, el desarrollo de AKI ni la necesidad de TRR al uso de solución salina ni a la acidosis hiperclorémica aun así en el subgrupo con sepsis si se evidencio asociación estadísticamente positiva con $p < 0,05$. El 55,5% de los pacientes que requirieron diálisis estaban asociados al consumo de sustancias tóxicas dializables tras consumo autoinfligido.

CONCLUSIONES: En este estudio encontramos, que el desarrollo de acidosis hiperclorémica está asociada a la resucitación en la emergencia con volúmenes mayores a 2 litros de solución salina en pacientes críticos, al generarse un aumento en los niveles del cloro sérico empeoramos la condición con la que el paciente ingresa a la unidad de cuidados intensivos. Asumiendo que el riesgo de mortalidad de por sí ya es alto en estos pacientes, la acidosis hiperclorémica iatrogénica alterará la evolución y el manejo de los pacientes a su ingreso a UCI y aumentará el riesgo de mortalidad hospitalaria que, aunque no pudo ser demostrado en este estudio, otros estudios previos con un mejor modelo lograron hallar.

PALABRAS CLAVE: acidosis hiperclorémica, AKI, uso de solución salina 0,9%, servicio de emergencia

SUMMARY:

Several studies have attempted proving the increase in severity and mortality associated with acid-base alterations; Hyperchloremic acidosis is a frequent acid-base disorder in critically ill-patients aggressively resuscitated with chlorine-rich crystalloids. The present investigation intends to evaluate whether the development of hyperchloremic acidosis after resuscitation with more than two liters of unbalanced solutions rich in chlorine in the emergency service is associated with increased severity and mortality upon admission to the intensive-care unit.

METHODS: Is a Historical cohort study, data obtained after a review of medical records of Enrique Garcés Hospital patients who entered the intensive-care service from the emergency department from August 1, 2018, until August 31, 2019, that met the established admission criteria. After debugging the database and generating the variables to be crossed, the Epi Info 7.2, SPSS 26, STATA 12 program were used to proceed with the univariate and bivariate descriptive analysis of each of the quantitative and qualitative variables, for which the measures of central tendency and dispersion were calculated as well as the absolute and relative frequencies according to the type of variables, then hypothesis tests were carried out to identify dependence between the variables identified for this study (dependent on independent), and the association was established through the OR and its confidence interval. The impact of the use of unbalanced solutions rich in chlorine and hyperchloremic acidosis on this group of patients upon admission to the ICU was examined using contingency tables of risk where statistical significance was accepted if the value of $p < 0.05$

RESULTS: 244 patients were found, with a mean age of 50 years, and with a predominance of female patients (54.10%), of which 66% (n100) cases received more than two liters of saline solution at 0.9 % during emergency resuscitation. 46. 3% of patients enter the emergency already with hyperchloremic acidosis, and still, they are given unbalanced solutions rich in chlorine during resuscitation. With initial chlorine valued in this service of 102 mmol/L that increases by 5.5% until it enters intensive therapy associated with the use of these solutions. The analysis of the contingency tables showed that the administration of two liters of saline solution to the critical cases in the emergency department, favored 7.9 times more the generation of hyperchloremic acidosis (OR 7.9 IC 1.5 – 40.4 $p < 0.05$), no mortality was associated by APACHE or SOFA scales; Except for the septic subgroup that develops hyperchloremic acidosis in whom there was a statistically positive association with a $p < 0.05$. The development of AKI or the need for TRR to the use of saline or hyperchloremic acidosis, but it was evidenced in this sample that 55. 5% of patients who required dialysis were associated with the consumption of dialyzable toxic substances after self-inflicted consumption.

CONCLUSIONS: In this study, we found the development of hyperchloremic acidosis is associated with resuscitation in the emergency with volumes greater than two liters of saline solution. When an increase of these levels in serum chlorine is generated, the condition with which the patient enters the intensive-care unit is worsened. Assuming the risk of mortality is already high in these cases, iatrogenic hyperchloremic acidosis will alter the evolution and management of patients upon admission to the ICU and will increase the risk of hospital mortality. Although we could not prove it in this study, previous studies with better models were able to find.

KEYWORDS: hyperchloremic acidosis, AKI, use of 0.9% saline solution, emergency department.

CONTENIDO

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTO	4
RESUMEN	5
SUMMARY:	6
ABREVIATURAS	9
MARCO TEÓRICO	11
INTRODUCCIÓN	11
1. FLUIDOTERAPIA EN EL DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA	13
2. ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA	16
3. FLUIDOTERAPIA, SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO	18
4. FLUIDOTERAPIA EN PANCREATITIS	20
6. HIPERCLOREMIA E INJURIA RENAL AGUDA	23
7. MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN UCI, EVIDENCIA CLÍNICA	24
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	27
HIPÓTESIS:	27
OBJETIVOS	27
OBJETIVO GENERAL:	27
OBJETIVO ESPECIFICO:	27
MATERIALES Y MÉTODOS	28
MUESTRA:	30
A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	30
ANÁLISIS DE DATOS:	31
ASPECTOS BIOÉTICOS:	32
RESULTADOS	33

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	46
CONCLUSIÓN	50
ANEXOS	51
ANEXO 1	51
ANEXO 2	52
BIBLIOGRAFÍA	56

ABREVIATURAS

UCI. - Unidad de Cuidados intensivos

DIF. - Diferencia de iones fuertes

A_{TOT}. - Concentración de ácidos débiles

S.S. 0,9%. - Solución Salina 0,9%

Na. - Sodio

Cl.- Cloro

mEq/L.- Miliequivalentes litro

mOsm/L.- Milliosmoles litro

mmol/L.- mili moles litro

ml/kg. - Mililitros por kilogramo de peso

TAM. - Presión arterial media

ATLS. - Advanced trauma life support

AKI. – Injuria renal aguda

IL. - interleucina

Vd.- volumen de Distribución

OR. - Odds Ratio

IC. - Intervalo de confianza

FN-kB. - Factor nuclear kappa Beta

TRR. - Terapia de remplazo Renal

JUSTIFICACIÓN:

En el paciente crítico los desórdenes ácido base son muy frecuentes, dentro de estos la hipercloremia es la causa más frecuente de acidosis metabólica, ante un paciente crítico (sepsis, cetoacidosis, hipovolemia, hipotensión, etc.) (Medina et al., 2018) el manejo inicial, protocolizado inclusive, será la administración de volumen y en muchos casos, por no decir la mayoría utilizarán cristaloides no balanceados con un contenido supra fisiológico de cloro comparado con el del plasma (154 mEq/L vs 106 mEq/L respectivamente) (Cortés et al., 2017; Neyra et al., 2015), es imperativo intervenir oportunamente en la emergencia que es el primer eslabón de manejo y así disminuir el número de pacientes que desarrollan hipotensión, deterioro de la función renal con necesidad de terapia de sustitución renal e incluso aumento de liberación de citoquinas proinflamatorias asociadas a la acidosis hiperclorémica (Kellum, 2006).

Métodos que permitan entender estos desórdenes y por consiguiente permitan intervenir y prevenirlos son de extrema importancia, en este estudio se utilizarán el método de Stewart y su subrogado para definir la acidosis hiperclorémica y así determinar la tasa de morbilidad y mortalidad de los pacientes que ingresan desde el servicio de emergencia tras reanimación inicial con soluciones no balanceadas a la uci con el objetivo de lograr información que nos permita mejorar el trabajo conjunto con el servicio de emergencia, evitar más complicaciones a las ya esperadas en un paciente crítico y sobre todo responder a esa interrogante de si la hipercloremia genera mayor morbi-mortalidad en paciente crítico.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Una de las intervenciones terapéuticas más importantes y frecuentemente utilizadas en pacientes críticos durante el primer abordaje en el servicio de emergencia es la administración de fluidos, y por muchos años las soluciones isotónicas (cloruro de sodio 0,9%) han sido consideradas como la fluidoterapia de elección. Esta tiene como objetivo restaurar la homeostasis y el equilibrio hidroelectrolítico alterado. (Abbas et al., 2017; Neyra et al., 2015; Semler et al., 2017; Semler, Wanderer, et al., 2017)

La administración de líquidos representa una medida terapéutica no exenta de riesgo, que se utiliza no solo para rehidratación, reposición de volumen intravascular, mantenimiento o hasta como vehículo para otros medicamentos, sino que es parte fundamental en el manejo de patologías como shock séptico, shock hipovolémico, hipotensión, cetoacidosis, pancreatitis entre otros. (Kellum et al., 2015). Varios estudios hechos en pacientes adultos han mostrado que el uso de soluciones mal llamadas isotónicas, contienen grandes cantidades de cloro que causan hipercloremia, acidosis metabólica, mayor incidencia de injuria renal aguda, necesidad de terapia de sustitución renal, mayor estancia hospitalaria y mayor tasa de mortalidad si se compara con el uso de soluciones balanceadas (composición similar a la del plasma, bajas en cloro). (Semler et al., 2017)

Se conoce que entre un 30 - 60% de los pacientes desarrollan hipercloremia a la admisión a UCI, conociendo que la gran mayoría de estos pacientes proviene del servicio de emergencia y ya que esta primera atención junto con la atención de cuidados críticos son el eslabón central para el tratamiento y supervivencia de estos pacientes, es de vital importancia la colaboración entre los dos servicios para disminuir la mortalidad asociada a la acidosis hiperclorémica y a las otras complicaciones ya mencionada. (Lara et al., 2016; Neyra et al., 2015)

El cloro es el principal anión extracelular en el cuerpo humano, es un electrolito poderoso, biológicamente activo, en el plasma la concentración normal varía entre 96-106 mmol/. Sus requerimientos diarios aproximados son de 10 mmol/L, que equivale a 1 litro de solución salina al día. Cumple múltiples funciones, desde mantener la electroneutralidad hasta mantener el balance ácido base, homeostasis de fluidos, función osmótica, función renal, producción de ácido clorhídrico a nivel gastrointestinal, actividad

eléctrica en general e incluso actividad muscular por lo tanto un desbalance en esté generara amplios efectos adversos. (Pfortmueller et al., 2018)

La complicación más importante de la hipercloremia inducida por soluciones no balanceadas es la acidosis hiperclorémica, que es dosis dependiente y velocidad independiente de la de infusión, se demostró que en pacientes voluntarios sanos la hipercloremia se desarrollaba tras infusión de 2000 mililitros de soluciones ricas en cloro. Teniendo en cuenta que la acidosis metabólica deprime la función miocárdica, disminuye el gasto cardiaco, la perfusión renal e intestinal, inactiva los canales de calcio, inhibe la liberación de norepinefrina de las fibras nerviosas simpáticas, aumenta la inflamación, produce vasoconstricción renal y la muerte, el rol del manejo de esta terapia merece mayor atención. (Boniatti et al., 2011; Burdett et al., 2003)

Este estudio utilizara el método de Stewart que se fundamenta en que los cambios en iones fuertes como el cloro son cuantitativamente mucho más importantes en la regulación ácido-base que los cambios en el bicarbonato (Durward et al., 2001). Es el método más fisiológico y aceptado para definir y diferenciar las causas de acidosis metabólica, es un método fácil al que se le asociará el cálculo de la diferencia sodio- cloro en pacientes disnatremicos y el índice cloro-sodio para valorar la asociación de la hipercloremia al desarrollo de acidosis metabólica, con una exactitud demostrada de la determinación con un Área bajo la curva de 0,83, adecuada especificidad y sensibilidad que permitirían que se valore a la cabecera del paciente de forma rápida y tomar acciones ante el desarrollo de acidosis hiperclorémica. (Mallat et al., 2013; Nagaoka et al., 2010)

1. FLUIDOTERAPIA EN EL DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA

La fluidoterapia es una intervención común y fundamental del manejo en el departamento de emergencia; una medida simple pero que aun así tiene sus indicaciones y contraindicaciones como cualquier otra medicación, por lo que nunca deberá ser administrada a ciegas. Su eficacia y seguridad ha sido un tema de debate en los últimos años.

La fluidoterapia fue descrita por primera vez en 1831 por O'Shaughnessy en modelos caninos y utilizada un año más tarde por el doctor Latta con la siguiente composición (sodio 134 mmol/l, cloro 118 mmol/l y bicarbonato 16 mmol/l.) en una paciente con cólera, siendo una intervención exitosa que cambio a la medicina, para inicios del siglo XIX se entiende de mejor manera el riesgo de infecciones asociados a la práctica empírica y se empieza buscar técnicas de administración más seguras con gran aceptación por el personal de salud; aun cuando no se conoce por qué, ni cuándo, ni cómo la formula original es alterada para la comercialización. (Severs et al., 2015; Yunos et al., 2010)

Hace más de 130 años Harton Hamburger (1890) estudia a la solución salina al 0,9% que ya venía siendo usada por varios años y la clasifica como una solución isotónica, muchos años más tarde y con los avances de la ciencia se determinó que hubo un error en el cálculo de la osmolaridad pues esta contenía 308 mOsm/L y el plasma tenía una osmolaridad entre 275- 280 mOsm/L (TABLA A), por lo que es una solución hipertónica, aun así se mantiene sin corrección desde su formulación comercial inicial, con múltiples usos clínicos por sus características pero también con múltiples efectos adversos. (Awad et al., 2008; Harris et al., 2018)

El Lactato Ringer en cambio fue introducida en 1876 por el Doctor Sydney Ringer y aun cuando no se conocía el concepto ni el beneficio de las soluciones balanceadas, él junto con el Doctor Alexis Hartmann en 1932 crearon los primeros cristaloides balanceados. Ahora estas soluciones balanceadas son definidas como "Líquido con concentraciones bajas de cloro o líquido con concentraciones de cloro inferior a la concentración de sodio" por lo que tienen la capacidad de evitar la acidosis metabólica y los cambios electrolíticos severos en el plasma. (Severs et al., 2015) Hace algunos años hubo la necesidad de cambiar su composición original, constituida por mezcla racémica de lactato a solo estar compuesta de la isoforma L de lactato ya que se identificó el potencial efecto toxico de la isoforma D sobre el sistema cardiaco y neural. (Kellum et al., 2015)

Al momento hay poco datos que guíen al clínico en la decisión de qué tipo de fluido, la cantidad que deben prescribirse y cuando considerar una respuesta positiva a los mismos en escenarios clínicos específicos,

haciéndose una práctica empírica que fluctúa alrededor del mundo y aun cuando se han realizado numerosos estudios sobre todo en pacientes con lesiones graves o con shock séptico que representan aproximadamente el 1/3 de la población atendida en la emergencia, aun no se ha llegado a un acuerdo del tipo ni del volumen a administrarse en la reanimación inicial de un paciente crítico; el advenimiento de la ecocardiografía crítica a solventado parcialmente una de las preguntas las otras siguen estando al libre criterio del médico tratante.

Efectos adversos y toxicidad asociados a la administración de la solución salina al 0,9% fueron descritos desde finales del siglo XIX por Cushing y otros, donde no solo se valoró la hipertonidad sino también que a volúmenes amplios y rápida administración estas soluciones se asociaban con acidosis metabólica, dilución de proteínas, sobrecarga cardiovascular y alteración en la excitabilidad muscular. Otros estudios han sugerido otros potenciales daños en pacientes sanos, por lo que los pacientes enfermos críticos que reciben dosis altas de estos tendrán más riesgo de padecerlos y manejarlos de peor manera. (Kellum et al., 2015; Masevicius et al., 2017; Neyra et al., 2015)

En los últimos 10 años y aun con información muy certera de los daños que causa la administración excesiva de solución salina a la homeostasis del equilibrio ácido base, estudios demostraron que en el departamento de emergencia generalmente se prescribía solución salina 0,9% sobre otros cristaloides en pacientes con sepsis, se sabe que sin importar la etiología (shock hipovolémico, shock cardiogénico o shock obstructivo) la primera respuesta del clínico ante hipotensión, bajo volumen urinario, taquicardia, mottling de la piel e hiperlactacidemia es la administración de bolos de fluido, por lo que el objetivo es perfeccionar esta intervención terapéutica en la emergencia para mejorar el resultado del paciente crítico. (Finfer et al., 2010; Hammond et al., 2017; Jiwaji et al., 2013; Martin et al., 2018)

TABLA A. COMPOSICIÓN DE CRISTALOIDES COMUNES COMPARADOS CON EL PLASMA

	Plasma	S. S 0,9%	Hartmann	Lactato Ringer	Acetato de Ringer	Plasma Lyte 148
Osmolalidad	275-285 mOsm/L	308 mOsm/L	278 mOsm/L	273 mOsm/L	276 mOsm/L	294 mOsm/L
PH	7,35-7,45	4,5-7,0	5,0- 7,0	6,0-7,5	6,0-8,0	4,0-8,0
Sodio	135-145 mmol/L	154 mmol/L	131 mmol/L	130 mmol/L	130 mmol/L	140 mmol/L
Potasio	3,5-4,5 mmol/L		5,0 mmol/L	4,0 mmol/L	5,0 mmol/L	5,0 mmol/L
Magnesio	0,8-1,2 mmol/L				1,0 mmol/L	1,5 mmol/L
Cloro	96-106 mmol/L	154 mmol/L	111 mmol/L	109 mmol/L	112 mmol/L	98 mmol/L
Calcio	2,2-2,6 mmol/L		2,0 mmol/L	1,4 mmol/L	1,0 mmol/L	
Acetato mmol/L					27 mmol/L	27 mmol/L
Lactato	1 – 2 mmol/L		29 mmol/L	28 mmol/L		
Bicarbonato	22-28 mmol/L					
Gluconato						23 mmol/L

2. ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA

Fue Van Slyke quien describió el fenómeno en 1928 y utilizó el término acidosis dilucional, ya que evidenció dilución de las bases del cuerpo al administrar solución salina y a partir de ahí se le ha dado otros nombres relacionados, en la actualidad es considerada como una consecuencia necesaria de la reanimación en múltiples patologías del paciente crítico.

La acidosis metabólica se puede generar por múltiples causas y en el paciente crítico se relacionan directamente con el resultado, la severidad de la enfermedad y la mortalidad. Sabemos que esta alteración ácido base puede evitarse entendiendo su fisiopatología, aun así, no se le ha dado la importancia necesaria a la hipercloremia inducida por reanimación hídrica en relación con la mortalidad y morbilidad de los pacientes que ingresan a UCI desde la emergencia. (Cortés et al., 2017; Filis, Vasileiadis, & Koutsoukou, 2018; Rubatto, 2015)

La acidosis hiperclorémica es una alteración ácido base frecuente entre los pacientes críticos, ocasionada por la reanimación agresiva con soluciones NO balanceadas ricas en cloro, como son la solución salina al 0,9% que contiene 154 mEq/L de cloro en su composición a comparación de una solución más balanceada como es el Lactato Ringer que contiene solo 109 mEq/L de cloro; utilizando el modelo fisicoquímico se explicará su génesis.(Fabiola et al., 2010; Thongprayoon, et al., 2017).

Fundamentada en el modelo fisicoquímico cuantitativo de Stewart, que se basa en la idea de que en los líquidos corporales el pH está determinado por 3 variables independientes: 1) Presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂), 2) Diferencia de iones fuertes, misma que se define como la diferencia de cationes (Na⁺, K⁺, Ca⁺, Mg⁺) menos los aniones (Cl⁻, otros aniones fuertes) que están completamente disociados en una solución (DIF) y 3) Concentración de ácidos débiles en los que se incluye el fósforo y albúmina (ATOT). Es un modelo que permite al clínico cuantificar individualmente los componentes de las alteraciones ácido base y nos acerca a su patogenia. (Fabiola et al., 2010; Mallat et al., 2013).

$$\text{DIF} = (\text{Na} + \text{K} + \text{Ca} + \text{Mg}) - (\text{Cl} + \text{otros aniones fuertes})$$
$$\text{DIF} = 40$$

Stewart utilizó tres leyes químicas para explicar su modelo; 1) Ley de conservación de la materia (nada se crea ni se destruye solo se transforma), 2) Ley de conservación de la masa y 3) Ley de electroneutralidad del agua,

donde explica que la “suma de las cargas positivas y negativas del agua deben siempre ser cero”, por ejemplo si hay más cationes (cargas positivas) el agua se disociará para crear más hidroxilos (OH⁻), en el caso contrario si hubiera más aniones (carga negativa) el agua se disociará para generar más hidrogeniones (H⁺), al igual que sucederá con las otras dos variables dependientes del modelo (PCO₂ y ATOT).(Häubi et al., 2006)

Para el análisis de la acidosis hiperclorémica nos ocuparemos exclusivamente de la diferencia de iones fuertes de la forma tradicional establecida por Stewart y utilizando también el subrogado en pacientes disnatremicos a base de la formula diferencia sodio menos cloro (Na-Cl) con valores de referencia de <31 mEq/L; Fisiológicamente el DIF del cuerpo humano es de 40, con lo que se mantiene un PH fisiológico entre 7,35 y 7,45; durante la reanimación con líquidos introducimos soluciones con DIF diferentes a los del plasma, en los dos casos que nos conciernen, la S.S. 0,9% tiene un DIF de 0 que lo hace tener tendencia a la acidosis mientras que el Lactato Ringer tiene un DIF de 28 que es algo más cercano al del plasma, y si aplicamos la ley de electroneutralidad sabremos que al administrar S.S. 0,9% esto hará que el agua se disocie para generar más hidrogeniones para compensarlo y generará acidosis metabólica. (Cortés et al., 2017; Sánchez et al., 2017)

Una vez definida la acidosis metabólica en un paciente es importante para el clínico determinar si este cloro administrado de forma exógena en combinación con las soluciones es la causa de la acidosis metabólica o hay otros ácidos metabólicos tisulares o es una combinación de los dos (ácidos y cloro), Durward y colaboradores encontraron que el índice cloro/sodio discriminaba adecuadamente la causa de la acidosis metabólica (Cl/Na) con una especificidad de 90% y sensibilidad de 92%. Se asignan como valores de referencia para determinar que sea el cloro la causa de la acidosis a un índice (Cl/Na) >0,79. (Anexo 2) (Cortés et al., 2017; Durward et al., 2001; Gunnerson, 2005; Mallat et al., 2013; Nagaoka et al., 2010; Sánchez et al., 2017)

3. FLUIDOTERAPIA, SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

Tras la nueva definición de sepsis en el 2016 como un "trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección", y la definición de shock séptico como un "subconjunto de la sepsis que incluye trastornos circulatorios y celulares/metabólicos asociados con un mayor riesgo de mortalidad, el acercamiento del manejo de la fluidoterapia se mantiene. (Rhodes et al., 2017)

En estos pacientes el desarrollo de acidosis metabólica es característico y las causas son múltiples desde hiperlactacidemia, insuficiencia renal, cetonas hasta de origen iatrogénico, por el uso de grandes cantidades de solución salina al 0,9% durante la reanimación que causan acidosis hiperclorémica.

Utilizando animales con endotoxemia Kellum en 1998 describió otra forma de producción de hipercloremia, a la que le dio una explicación a través del mecanismo patofisiológico dado por el movimiento de cloro desde el espacio extravascular al intravascular por la existencia de diferencia de potenciales transmembrana y además asociado también a este el efecto Gibbs-Donnan. Demostrando que solo 1/3 del incremento del cloro estaba asociado a soluciones no balanceadas ricas en cloro; estos hallazgos se reprodujeron en experimentos humanos sépticos con iguales resultados. (Burdett et al., 2003; Filis et al., 2018; Noritomi et al., 2009)

En el manejo de pacientes sépticos, con shock séptico o con shock hipovolémico la fluidoterapia es considerada como la piedra angular, a los que se suma el uso de antibióticos de amplio espectro y otros componentes importantes en el caso de la sepsis, que no están dentro del objetivo de esta revisión. La campaña de sobrevivencia de la sepsis en el 2016 se mantiene en utilizar algunos de los objetivos descritos por Rivers en sus estudios del 2001, en donde recomiendan administrar cristaloides al menos a 30 ml/kg en las primeras 3 horas (Rhodes et al., 2017); sin embargo otras publicaciones más actuales disienten con este manejo agresivo de fluidos en la etapa de rescate ya que la asocian a sobrecarga hídrica, disfunción orgánica y por ende mayor morbi- mortalidad.(Suetrong et al., 2016)

Park y colaboradores en el 2011 describieron, que en una resucitación inicial en pacientes sépticos usando 30 ml/kg de peso (2000 ml \pm 370 ml) de solución salina al 0,9 % se asociaba a deterioro de la acidosis metabólica por incremento de los iones no medibles e incremento desproporcionado de cloro sérico en comparación de la concentración sérica de sodio disminuyendo el DIF resultante. Aun cuando la solución

salina tiene en su composición 154 mEq/L de sodio y de cloro, se verá mayor efecto sobre la elevación del cloro ya que este se encuentra en menor concentración en el plasma. Anexo 4.

La guía Sepsis 3 también mantiene la sugerencia de utilizar cristaloides como fluido de elección para la reanimación del paciente con sepsis, aun con toda la evidencia recogida en la última década asociada al riesgo de la acidosis hiperclorémica la guía no especifica que las soluciones a utilizarse deberían ser balanceadas como ha sido la sugerencia en otros campos de manejo de paciente crítico como es la reanimación del trauma y pacientes quirúrgicos donde las guías ATLS y las GUÍAS DE CONSENSO BRITÁNICO SOBRE LA TERAPIA CON FLUIDOS PARA PACIENTES QUIRÚRGICOS ADULTOS sugiere el uso de soluciones balanceadas como medida de reanimación.

El "nuevo villano" ha sido como se lo ha empezado a llamar últimamente al cloro, ya que se ha demostrado la asociación a hipotensión, aumento de respuesta inflamatoria como lo identificó Kellum en 2004, quien, en dos experimentos con ratas de laboratorio normotensas con sepsis, estableció que el grado de hipotensión sistémica se correlacionaba con el incremento del nivel de cloro en plasma, mucho más fuerte que la correlación vista entre hipotensión y descenso de pH. Además, dependiendo de la severidad de la acidosis hiperclorémica se evidenció elevación de nitratos, enzimas proinflamatorias como IL-6, IL-10, aumento de unión al ADN de FN-kB y otras citoquinas y afectación en la liberación, traducción, transcripción y almacenamiento de mediadores de inflamación. (Kellum et al., 2006; Rubatto, 2015; Sánchez et al., 2017; Yunos et al., 2010)

En otros estudios los pacientes con sepsis que desarrollaban acidosis severa tenían más inestabilidad hemodinámica con reducción de la contractibilidad ventricular izquierda, disfunción diastólica, falla ventricular izquierda, predisposición a arritmias cardiacas, vasodilatación arterial, respuesta inadecuada a vasoactivos, disminución de circulación hepática, alteración de la entrega de oxígeno a los tejidos, injuria renal aguda, coagulopatías, necesidad de diálisis entre otros; Lo que nos debe dar la pauta para evitar llegar a este estado al administrar de forma irreflexiva líquidos ricos en cloro. (Filis et al., 2018)

4. FLUIDOTERAPIA EN PANCREATITIS

Teniendo en cuenta que la pancreatitis cursa con hipovolemia severa, la resucitación con fluidos de forma moderada a agresiva será necesaria para mantener la microcirculación y el resto de la hemodinamia; es una terapéutica de vital importancia sobre todo en las primeras horas en esta patología. Pero nuevamente aparecen las preguntas que el clínico se hace ante el manejo de todo paciente crítico; ¿cuánto y cuál debe ser el fluido a utilizarse para compensar el estado actual del paciente?(Aboelsoud, et al., 2016)

En la revisión sistemática y metaanálisis de Umair Iqbal del 2018 en la que compara el uso de solución salina al 0,9 versus lactato Ringer, sugiere como conclusión sugiere que es una mejor elección en la pancreatitis el uso de fluidos a base de Lactato Ringer.

En este estudio se incluyeron 3 ensayos controlados y 2 estudios de cohorte retrospectivos con un total de 428 pacientes, en donde se buscó determinar la mortalidad como objetivo primario y el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica como objetivo secundario asociado al uso de solución salina o lactato Ringer. Los resultados se inclinan a demostrar que existe menor mortalidad tras el uso de Lactato Ringer que con el uso de solución Salina aun cuando la diferencia no es estadísticamente significativa (OR de 0,61, IC 95%, 0,28-1,29, P=0,20), y para el objetivo secundario también el estudio se inclina a preferir el uso de Lactato Ringer (OR de 0,38, IC 95%, 0,15-0,98, P=0,05).(Iqbal, et al., 2018)

El autor explica este efecto benéfico antiinflamatorio a dos razonamientos fisiopatológicos 1) teniendo en cuenta que la acidosis genera mayor inflamación y necrosis durante la pancreatitis, es importante describir que el cloruro de lactato que es el principal componente del lactato Ringer se metaboliza en el hígado hacia bicarbonato, evitando así la acidosis, 2) evitando la producción de acidosis también se evita el desarrollo de sustancias proinflamatorias como ya lo describió Kellum in vitro.

La última guía 2019 del manejo de pancreatitis responde parcialmente las preguntas del clínico ante el manejo de este tipo de pacientes, utilizando la más actual evidencia científica, como la descrita anteriormente hacen hincapié en que 1) el manejo de fluidos es de suma importancia, pero que hay que permanentemente revalorar la hemodinamia durante la reanimación y que debe ser ajustada a las características individuales del paciente y a las condición pre existente cardiacas y/o renales, 2) que se debe utilizar cristaloides, señalando que aunque la evidencia es débil el lactato Ringer podría tener un efecto antiinflamatorio beneficioso. (Leppäniemi et al., 2019)

5. REANIMACIÓN EN CETOACIDOSIS DIABÉTICA

La cetoacidosis diabética es una patología que se produce frecuentemente en pacientes con diabetes tipo I, pero también se puede darse en pacientes con diabetes tipo II por ejemplo durante episodios de estrés como infección, trauma o sepsis.

Como acuerdo universal, la intervención terapéutica más importante durante un episodio de cetoacidosis es 1) el reemplazo de fluidos para restaurar el volumen circulatorio, aclarar las cetonas y corregir el desequilibrio hidroelectrolítico y 2) la administración de insulina para suprimir la cetogénesis, reducir la glucosa en sangre y también para ayudar a corregir el desequilibrio hidroelectrolítico.

Se estima que la necesidad de agua durante un episodio de cetoacidosis es aproximadamente 100 ml/kg, pero también se pierden electrolitos, por lo que la necesidad de reposición de sodio será aproximadamente entre 7-10 mmol/kg, de potasio 3-5 mmol/kg y cloro entre 3-5 mmol/kg, lo que favorece el uso de solución salina por su composición.

Por lo que la recomendación se ha mantenido en que la reanimación inicial de estos pacientes en el uso de solución salina 0,9%, de todas maneras una vez que se cumple con la función de restaurar el déficit su uso perpetuado y agresivo es el causante del empeoramiento de la acidosis, con disminución de bicarbonato debido a que se genera concomitantemente una acidosis hiperclorémica, situación crítica en aquellos pacientes que a su ingreso ya llegan con niveles extremadamente bajos de bicarbonato la emergencia. Ocurre en innumerables ocasiones que la resolución de la cetoacidosis diabética esta enmascarada por acidosis hiperclorémica que podría acarrear la necesidad de interconsultar a otros servicios y mayor tiempo estancia hospitalaria asociada a un manejo inadecuado de la misma. teniendo en cuenta que la terapia intensiva es un recurso vital para pacientes críticos por lo que su uso racional es de primordial importancia.

La generación de hipercloremia durante el tratamiento de cetoacidosis se desarrolla rápidamente según Duward alcanza hasta un 50% de los pacientes que son tratados con solución salina en las primeras 4 horas y llega a 92 %si esta medida terapéutica se mantiene por otras 20 horas más.

Solo hay un estudio tipo de RCT que compara la reanimación durante la cetoacidosis diabética entre solución salina al 0,9% y lactato Ringer que fue realizado por Zyl y colaboradores en 2012 y aunque todos

sus resultados no son estadísticamente significativos , nos da una idea en general de que el uso de lactato Ringer 1) disminuye el tiempo para la normalización del PH por 143 minutos (S.S.0,9% 683 minutos versus lactato Ringer 540 minutos) 2) mejor el nivel de bicarbonato en la 1ª hora de tratamiento elevándolo 1,12 mEq/L a comparación de la solución salina que solo lo mejora 0,65 mEq/ 3) y aunque tampoco se demostró que disminuya el tiempo de la resolución de la cetoacidosis el estudio es positivo al demostrar que corrige la acidosis.(Van Zyl et al., 2012)

Más estudios han sido realizados comparando soluciones de reanimación como el Plasmalyte versus solución salina en la reanimación de la cetoacidosis diabética y los resultados en ese caso respaldan el uso de este cristaloides con pH similar al lactato y con contenido bajo de cloro. Bellomo y colaboradores en Australia desarrollaron un estudio retrospectivo en pacientes con cetoacidosis diabética a los que se les administro predominantemente S.S. 0,9% o Plasmalyte, evidenciando una mejoría de los niveles de bicarbonato en menor tiempo al administrar Plasmalyte. Similares hallazgos se obtuvieron en un estudio prospectivo realizado por Mahler en el 2011 donde observaron menor incidencia de hipercloremia, además que los niveles de bicarbonato eran mayores si se evitaba el uso de solución salina. (Chua et al., 2012; Mahler et al., 2011)

6. HIPERCLOREMIA E INJURIA RENAL AGUDA

Hace 10 años aproximadamente la discusión se basaba en el riesgo de los coloides sobre la función renal, pero una vez que se recopiló suficiente evidencia en contra de su uso en pacientes críticos como una de las primeras medidas de reanimación, la atención se centró en el contenido de la sal y cloro de las innumerables soluciones de rehidratación disponibles en el mercado, por sus posibles y conocidos efectos adversos en todo el organismo y en especial sobre el riñón que es el órgano que se encarga de regular la homeostasis del cloro.

Como ya se mencionó el contenido de cloro en la solución de hidratación induce la acidosis hiperclorémica con efectos adversos ampliamente descritos, pero los más alarmantes se relacionaron con la falla renal.

Algunos estudios experimentales y no experimentales en animales y humanos han mostrado que los niveles elevados de cloro tienen la capacidad de aumentar la liberación de eicosanoides, que actúan sobre el músculo liso arteriolar renal, provocando la vasoconstricción de la arteria aferente con la consiguiente disminución de la velocidad del flujo renal, disminución de la perfusión renal cortical y la disminución de la filtración glomerular (menos gasto urinario), mismo que se demostró con el estudio de Chowdhury en el 2012 quien tras la administración de 2 litros de solución salina en pacientes adultos sanos evidenciaron una reducción en la velocidad del flujo de la arteria renal por resonancia magnética tras cuatro horas de la infusión en comparación con los que recibieron Plasmalyte con una $P=0,045$ y reducción de la perfusión cortical renal con una $P=0,008$. Otros estudios en cambio muestran la asociación de la hipercloremia a incremento de las interleucinas circulantes que condicionan a presencia de hipotensión por efecto sobre el óxido nítrico sobre los vasos sanguíneos. (Chowdhury et al., 2012; de Vasconcellos, 2015; Martin et al., 2018; Rubatto, 2015)

No obstante, los últimos RCT Y metaanálisis que intentaron demostrar la efectividad de las soluciones balanceadas versus la solución salina, fallaron en demostrar que había una diferencia estadísticamente significativa asociada a lesión renal aguda y necesidad de terapia de remplazo renal al uso de soluciones de reanimación ricas en cloro.

7. MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN UCI, EVIDENCIA CLÍNICA

Aproximadamente dentro de un 30- 60% de los pacientes críticos, dependiendo del estudio presentarán a su ingreso a UCI acidosis hiperclorémica, aumentando el mal pronóstico que de por sí ya tienen cuando presentan una patología crítica. (Gunnerson, 2005; Masevicius et al., 2017)

La mayoría de los estudios en los últimos 10 años se enfocaron en el efecto que aniones como el lactato causan sobre la mortalidad de este tipo de pacientes, pero es importante repetir que la acidosis metabólica es el resultado de variedad de situaciones que no solo se asocian al lactato y no es exclusiva del paciente séptico.

La acidosis hiperclorémica abarca un gran campo de estudio y los experimentos realizados hasta el momento han tratado de demostrar en su gran mayoría de los efectos que tiene la acidosis hiperclorémica tras la administración de soluciones no balanceadas durante la reanimación de pacientes críticos, independientemente de la patología que los esté afectando.

Y aunque lo descubierto a lo largo del tiempo sobre este tema es aún muy controversial, algunos estudios retrospectivos, prospectivos y observacionales que se han realizado en los últimos 20 años sobre el tema, demuestran que el uso de soluciones no balanceadas ricas en cloro se asocian a mayor incidencia de AKI, necesidad de terapia de sustitución renal y mortalidad pero muchos otros estudios con similar metodología no pudieron encontrar diferencias significativas en los resultados entre las dos estrategias, las conclusiones en general de estos sugieren que se realicen más estudios con mayor poder estadístico para determinar el verdadero efecto de la solución salina y los resultados clínicos. De todas maneras lo único que se busca es ayudar a mejorar el manejo del paciente crítico en especial evitando la acidosis hiperclorémica a la que antes se le consideraba como benigna.(Boniatti et al., 2011; Gunnerson, 2005)

Gunnerson en 2005 condujo un estudio en diferentes tipos de UCI con el que pudo sugerir “que los efectos de la acidosis metabólica podrían variar dependiendo del ion causante”; demostrando que, aunque el lactato es una variable independiente para la mortalidad lo son también otros aniones medibles y no medibles como el cloro. En su estudio evidenció una mortalidad asociada al lactato de 56%, seguido de 39 % para iones no medibles y 30% para la hipercloremia

Pocos estudios sobre el tema se han realizado en Latinoamérica, uno de ellos es el realizado por Park en el 2011 en Brasil; aun así, no hay estudios que midan la influencia que tienen los procedimientos de reanimación en la emergencia sobre los pacientes que ingresan a la UCI. De todas maneras, utilizaremos la evidencia presentada por múltiples estudios y metaanálisis para encontrar la mejor estrategia de manejo desde el inicio hasta el final de la estancia hospitalaria del paciente crítico.

Park describe que al administrar un volumen siguiendo las directrices de la campaña de supervivencia de la sepsis del 2010, de 30ml/kg de solución salina al 0,9% a pacientes con sepsis o shock séptico estos empeoraban la acidosis. Asociando este evento no solo a la presencia de iones no medibles sino también a la presencia de cloro. (Park et al., 2011)

Para el 2014 Shaw encontró 109.836 pacientes con SIRS en quienes un incremento en los niveles de cloro menor (entre 0 a 10 mmol/L), la mortalidad disminuía hasta un 3,7% independientemente del total de volumen que se le administraba a un paciente durante la reanimación. (Shaw et al., 2014)

Muy importantes y llenos de información que podrían cambiar nuestro manejo clínico, pero como decimos con información contradictoria son los metaanálisis que se han realizado en los últimos años en todo el mundo sobre el tema.

Publicado en el British Journal of Surgery en el 2015 Krajewski incluyó 21 estudios con 6.253 pacientes de quirófano y terapia intensiva al que se le administró fluido rico en cloro y halló que los pacientes expuestos presentaban un riesgo de hasta 1,64 veces más de desarrollar injuria renal, además más tiempo en ventilación mecánica, pero no logro asociarlo a más mortalidad.(Krajewski et al., 2015)

Otras dos revisiones sistemáticas y metaanálisis fueron realizadas por Neto en el 2017 y por Sayed en el 2018, con 2703 y 19332 pacientes respectivamente, ninguno de ellos logró encontrar una asociación estadísticamente significativa entre las dos estrategias y el desarrollo de AKI o mortalidad con $p > 0,05$.(Neto et al., 2017; Zayed et al., 2018)

Gonzales y colaboradores también en el 2018 realizan un metaanálisis, agrupando 8 artículos importantes como los publicados por Semler en diferentes años, el de Young, entre otros, logran asociar con un OR de 1,09 IC 1,00 - 1,19 que el uso de soluciones no balanceadas como la solución salina aumentan la mortalidad comparados con los que usaron Lactato Ringer.(González et al., 2018)

Dos metaanálisis también fueron publicados este año en China, Xue, describe más días libres de TRR, de ventilación mecánica y de vasopresores al usar soluciones balanceadas; Liu, utilizando 9 RCT en cambio no encuentra ninguna asociación entre esta medida y el uso de solución salina sobre mortalidad, injuria renal aguda o necesidad de terapia de remplazo renal. (Liu et al., 2019; Xue et al., 2019)

Toda la evidencia presentada concuerda en la necesidad de realizar más estudios para proporcionar evidencia fuerte y así lograr el manejo clínico adecuado del paciente crítico y esto incluye desde su ingreso a la emergencia ya que toda medida influirá en su evolución en la terapia intensiva.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS:

La exposición a más de dos litros de solución salina al 0,9% durante la reanimación en emergencia está asociada al desarrollo de acidosis hiperclorémica y al aumento de la gravedad y mortalidad evaluados por las escalas pronósticas de mortalidad (SOFA/APACHE) y el desarrollo de IRA.

1. **Hipótesis de investigación (Hi):** Existe asociación ente la exposición a más de 2 litros de solución salina al 0,9% durante la reanimación en la emergencia con el desarrollo de acidosis hiperclorémica y el amento de gravedad y mortalidad de los pacientes que ingresan desde el servicio de emergencia a la UCI.
2. **Hipótesis nula (Ho):** No existe asociación ente la exposición a más de 2 litros de solución salina al 0,9% durante la reanimación en la emergencia con el desarrollo de acidosis hiperclorémica y el amento de gravedad y mortalidad de los pacientes que ingresan desde el servicio de emergencia a la UCI.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Establecer la asociación entre acidosis hiperclorémica, gravedad y mortalidad en los pacientes que ingresan del servicio de emergencia a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Enrique Garcés tras la reanimación con más de 2 litros de cristaloides ricos en cloro.

OBJETIVO ESPECIFICO:

1. Determinar la diferencia sodio- cloro y el índice cloro/ sodio entre los pacientes con acidosis metabólica para identificar los casos con acidosis hiperclorémica
2. Identificar los valores de las escalas pronósticas de mortalidad (SOFA/APACHE) entre los pacientes con acidosis metabólica con hipercloremia.
3. Identificar la asociación acidosis hiperclorémica al ingreso a UCI con la gravedad (IRA) y mortalidad (SOFA/APACHE) de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos provenientes de unidades de emergencia.
4. Establecer la media de estancia hospitalaria en UCI de los pacientes con acidosis hiperclorémica.
5. Describir el perfil epidemiológico de los casos de acidosis hiperclorémica en UCI

MATERIALES Y MÉTODOS

VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	INDICADOR	FUENTE DE LA INFORMACIÓN
VARIABLES DEMOGRÁFICAS					
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa continua	Años cumplidos	Medidas de tendencia central: Medidas de dispersión	Historia clínica
SEXO	Determinación fenotípica que distingue entre machos y hembras	Cualitativa nominal dicotómica	Mujer Hombre	Proporción	Historia clínica
PESO	Peso en kilogramos a su ingreso a la UCI	Cuantitativa continua	Peso en kg	Media moda y mediana	Bitácora
TALLA	Estatura de una persona medida desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza. En cm	Cuantitativa continuas	Talla en cm	Media moda y mediana	Bitácora
VARIABLES DE ESTUDIO					
SOFA score	Sistema de evaluación de la aparición y evolución del Fallo Multiorgánico en enfermos de UCI. Se emplean valoraciones de la situación de seis órganos o sistemas, y de algunos esquemas de tratamiento (vasoactivos). Cada uno de los órganos es puntuado de 0 a 4.	Cualitativa ordinal	0 Normal >0 y <3 disfunción orgánica 3 o >3 fallo orgánico.	Porcentajes	Bitácora
APACHE score	Es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad	Cuantitativa discreta	Puntuación/ Mortalidad (%) 0-4 / 4% 5-9/ 8% 10-14 /15% 15-19 /25% 20-24 /40% 25-29 /55% 30-34 /75% >34 /85%	Porcentajes	Bitácora
VOLUMEN ADMINISTRADO EN LA ER	Volumen de solución administrada durante la reanimación en emergencia en litros	Cuantitativa continua	Medida en litros	Media moda y mediana	Historia clínica
TIPO DE SOLUCIÓN ADMINISTRADA EN ER	Tipo de líquidos administrados para la reanimación hídrica de un paciente	Cualitativa nominal	Solución salina 0,9% Lactato Ringer	Media, moda y mediana	Historia clínica
CONDICIÓN ALTA DE UCI	Corresponde a la condición vital al ser dado de alta	Nominal dicotómica	Vivo Muerto	Porcentajes	Historia clínica

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	INDICADOR	FUENTE DE LA INFORMACIÓN
DIAGNOSTICO DE INGRESO	Es el proceso patológico o afección que tras el estudio pertinente y según criterio facultativo, se considera la causa principal o motivo del ingreso o contacto de la persona en el hospital.	Cualitativa nominal	Sepsis Cetoacidosis diabética Cardiovascular Respiratorio Gastrointestinal Neurológico Postoperatorio Misceláneos	Porcentajes	Historia clínica
CLORO DE GASOMETRÍA DE INGRESO A ER	El cloro es el anión más abundante en el líquido extracelular. Los niveles séricos normales de cloro se sitúan entre los 96 y 110 mEq/L	Cuantitativa discreta	96-106 mmo/L normocloremia < 96 mEq/L hipoclorémica > 106 mEq/L hiperclorémia	Media, Mediana, Moda,	HCL
SODIO DE GASOMETRÍA DE INGRESO A ER	El sodio es el catión más abundante en el líquido extracelular. Los niveles séricos normales de sodio se sitúan entre 135-145 mEq/L	Cuantitativa discreta	135- 145 mEq/L normonatremia <135 mEq/L hiponatremia > 145 mEq/L hipernatremia	Media, Mediana, Moda,	HCL
CLORO DE GASOMETRÍA DE INGRESO A UCI	El cloro es el anión más abundante en el líquido extracelular. Los niveles séricos normales de cloro se sitúan entre los 96 y 110 mEq/L	Cuantitativa discreta	96-106 mmo/L normocloremia < 96 mEq/L hipoclorémica > 106 mEq/L hiperclorémia	Media, Mediana, Moda,	Bitácora
SODIO DE GASOMETRÍA DE INGRESO A UCI	El sodio es el catión más abundante en el líquido extracelular. Los niveles séricos normales de sodio se sitúan entre 135-145 mEq/L	Cuantitativa discreta	135-145 145 mEq/L normonatremia <135 mEq/L hiponatremia > 145 mEq/L hipernatremia	Media, Mediana, Moda,	Bitácora
DIFERENCIA SODIO-CLORO	Subrogados para el cálculo de iones fuertes Sensibilidad de 94.5% es pecificidad del 98% Área bajo la curva de 0,83 (Mallat, 2013) (Nagaoka et al., 2010)	Cuantitativa discreta	< 32,5 mEq/L acidosis metabólica por hiperclorémia < 34 acidosis > 38 alcalosis	Media, Mediana, Moda,	Bitácora
ÍNDICE CLORO/SODIO	Subrogados para el cálculo de iones fuertes Sensibilidad de 92% especificidad del 90% (Nagaoka et al., 2010)	Cuantitativa continua	>0,79 acidosis metabólica hiperclorémica. <0,75 acidosis metabólica por aniones no medibles 075-0,79 mixto	Media, Mediana, Moda,	Datos de bitácora o sistema Enterprise
DÍAS DE ESTANCIA EN UCI	Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos	Cuantitativa discreta	# Días	Media, Mediana	Datos de bitácora
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	Incapacidad aguda de filtrar desechos de la sangre. Con incremento de creatinina	Cualitativa nominal	Si o no	Porcentaje	Sistema Enterprise

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	INDICADOR	FUENTE DE LA INFORMACIÓN
LACTATO	El ácido láctico es un producto del metabolismo celular que se acumula cuando las células producen energía a través de un metabolismo anaerobio	Cuantitativa continua	Mmol/l	Media, mediana, moda	Bitácora
CREATININA	Producto final del metabolismo de las proteínas del músculo que se excreta por la orina	Cuantitativa continua	Valor de referencia menor de 1,2 mg/dl	Media, mediana, moda	Sistema Enterprise
PH	Coefficiente que indica el grado de acidez o alcalinidad de una solución	Cuantitativa continua	Normal 7,40 Acidosis <7,40 Acidemia <7,35 Alcalosis >7,40 Alcalemia >7,45	Media, mediana, moda	Bitácora
VASOACTIVOS	Drogas que causan vasoconstricción de los vasos sanguíneos	Cualitativa nominal	Si o no	Porcentajes	Bitácora
VENTILACIÓN MECÁNICA	Estrategia terapéutica que consiste en asistir mecánicamente la ventilación pulmonar cuando esta es ineficaz	Cualitativa nominal	Si o no	Porcentajes	Bitácora

MUESTRA:

No se realizó un muestreo probabilístico, ya que se incluyó en el estudio a todos los pacientes que ingresaron desde el área crítica del servicio de Emergencia a terapia intensiva desde el 1ro de agosto del 2018 al 31 de agosto del 2019 y que cumplían los siguientes criterios de inclusión.

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes críticos procedentes del área crítica del servicio de emergencia
- Pacientes en quienes se disponga en la bitácora o historia clínica de valores de gasometría arterial y electrolitos a su ingreso a uci.
- Pacientes en quienes la bitácora o historia clínica tenga registrado datos de la reanimación hídrica realizada en el área crítica del servicio de emergencia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con otras enfermedades que eleven los niveles de cloro (Concentración elevada de sodio en la sangre, diabetes insípida o coma diabético, fármacos tales como: andrógenos, corticosteroides, estrógenos y determinados diuréticos).
- Pacientes insuficientes renales crónicos.
- Pacientes con terapia de sustitución renal.

RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

Los datos secundarios se obtuvieron de las bitácoras y de historias clínicas de los pacientes ingresados desde el servicio de emergencia a la terapia intensiva y se recolectaron en las plantillas de la información generadas para este propósito en el software epidemiológico Epi Info 7.2

El servicio de estadística del Hospital Enrique Garcés proporciono entre 15 y 20 registros médicos diarios para obtener información sobre el volumen administrado y los datos de electrolitos de gasometrías al ingreso al servicio de emergencia. Mientras que la información a la llegada a la UCI fue recogida de las bitácoras archivadas en este servicio. Tras la depuración de la base de datos, se procedió con el análisis.

ANÁLISIS DE DATOS:

La identificación del factor de exposición en la cohorte se analizaron por medio de un análisis descriptivo univariado y bivariado de cada una de las variables cuantitativas y cualitativas, para las cuales se calcularon , las medidas de tendencia central y de dispersión así como las frecuencias absolutas y relativas de acuerdo al tipo de variables, luego se procedió a realizar pruebas de hipótesis para identificar dependencia entre las variables identificadas para este estudio (dependiente e independientes), y la asociación se estableció por medio del OR y su intervalo de confianza , utilizando tablas de contingencia, la significancia estadística fue aceptada si el valor de $p < 0,05$, se utilizaron

pruebas de hipótesis paramétricas y no paramétricas como el χ^2 (Chi- Cuadrado), o el exacto de Fisher y en el caso de las variables cuantitativas se utilizó prueba de t de Student en caso de distribución normal y U de Mann- Whitney en caso contrario. Para el análisis se utilizó programas estadísticos como Epi Info 7,2, SPSS 26, STATA 12.

ASPECTOS BIOÉTICOS:

Este estudio utilizó los principios éticos de la investigación (a) beneficencia (b) no maleficencia. Se garantizó la protección de la información, el anonimato y confidencialidad de la información. Las características y las condiciones bajo las cuales se llevó a cabo esta investigación no afectaron el desenlace clínico de ninguno de los pacientes involucrados ya que fue un estudio observacional. Dado que esta investigación formó parte del manejo de rutina del servicio de emergencia y de las evaluaciones de rutina en la unidad de terapia intensiva, no se consideró la solicitud de consentimiento informado ni documentos adicionales a los solicitados al ingreso a la unidad. (Salud, 2012).

RESULTADOS

Durante el período de estudio (1º de agosto 2018 al 31 de agosto 2019), se encontraron 244 expedientes médicos que cumplían con los criterios de ingreso. La media de edad fue de 50 años (\pm 20,36). El 54,1% (n132) fueron del sexo femenino. 44% (n109) requirió ventilación mecánica durante su estancia y más de la mitad, 60% recibieron drogas vasoactivas. Se pudo apreciar que la población presentaba características homogéneas tanto en el grupo expuesto como en el no expuesto. (Tabla1)

EQUILIBRIO ÁCIDO BASE, ELECTROLITOS Y FLUIDOTERAPIA

Se identificaron a 212 pacientes (86,8%) que presentaban acidosis metabólica y utilizando el índice Cl/Na y la diferencia Na - Cl en aquellos pacientes disnatremicos logrando reconocer a 211 pacientes (86,4%) con acidosis hiperclorémica, de estos 184 pacientes (86,79 %) presentaron acidosis metabólica asociada acidosis hiperclorémica (trastorno mixto). Sólo 5 pacientes (15 ,63 %) en todo el estudio estuvieron libres de alguna alteración acido base. Se evidenció con una OR 7, 9 IC 1,5 -40,4 p 0,025 que el desarrollo de acidosis hiperclorémica se asocia directamente con el uso de solución salina al 0,9%. (Tabla 4 y 7)

Se apreció un incremento de 5 ,5 % en los niveles séricos de cloro del ingreso a emergencia en relación con el cloro sérico medido al ingreso a UCI, dónde hasta un 68% (n166) de los pacientes presentaron hipercloremia. (cloro > 106 mmol/L) y esta elevación está asociada al uso de S.S.0,9%. (Gráficos 2 y 3)

Tras la tabulación de la base de datos, se pudo constatar que 46,31% (n113) pacientes ya ingresa a la emergencia con acidosis hiperclorémica. Teniendo solo a 131 pacientes (53,69 %) libres de alteración a nivel de cloro, de los cuales 77.10% (n101) la desarrollarán durante su estancia en emergencia.

De una población total de 108 pacientes críticos que recibieron reanimación con más de dos litros de volumen durante la estancia en emergencia, 100 pacientes (92%) fueron expuestos a cristaloides no balanceados exclusivamente y con la intención de probar nuestra hipótesis de estudio y establecer la relación que tiene el uso de más de dos litros de solución salina al 0,9% durante la reanimación en emergencia y la capacidad de esta de aumentar la morbilidad y mortalidad, se realizaron tablas 2x2 para demostrar su asociación.

Los resultados de estas tablas confirmaron que no hay asociación estadísticamente significativa entre el uso de más de dos litros de solución salina y AKI, TRR, acidosis, APACHE >20 Y SOFA >8 como escalas de mortalidad con $p > 0,05$. Lo único que el estudio logró demostrar es la asociación sobre el riesgo de muerte en uci y la generación de acidosis hiperclorémica cuando esta era expuesta. $p < 0,05$. (Tabla 3-4-5)

Se consideró también el análisis estadístico sobre los pacientes críticos expuestos a un volumen menor de cristaloides no balanceados, teniendo en cuenta que con 1 litro de S.S.0,9% se suplementa todas las necesidades diarias de cloro, se decidió usar como media a 1,5 litros para los cálculos y así en este subgrupo tratar de determinar si la relación de asociación era mejor, pero nuevamente no se encuentra asociación estadísticamente significativa.

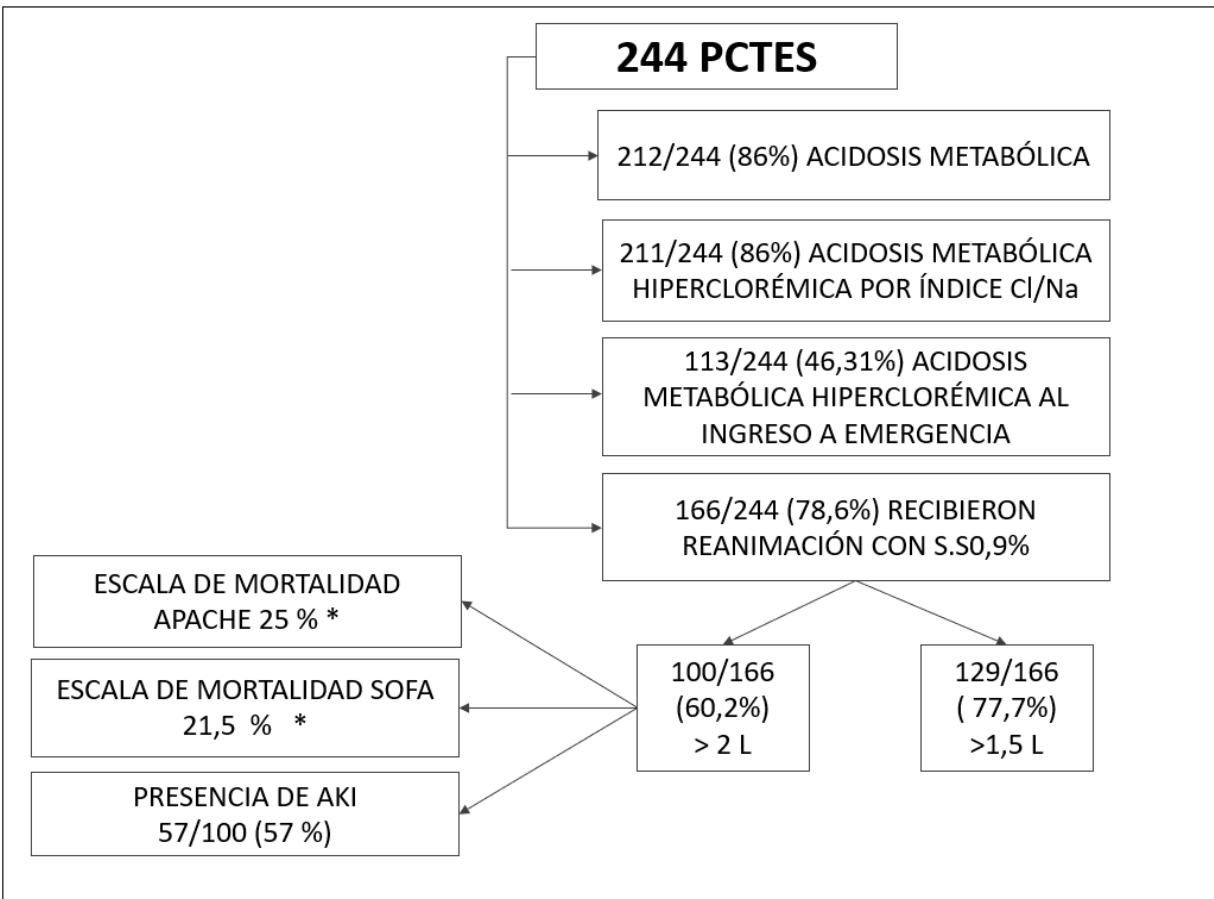
(Tabla 6)

La incidencia acumulada de injuria renal en toda la población de estudio fue de 58,1 % (n143) y de necesidad de terapia de reemplazo renal fue de 7,38% (n18), la gran mayoría de estos requirieron diálisis por sustancias tóxicas dializables tras intentos autolíticos OR 14,14 IC (95%) 5,00 – 41,15 p 0,001, más no por criterios dialíticos de emergencia asociados a injuria renal aguda. No se encontró una reducción de riesgo de AKI entre los que recibieron cristaloides balanceados y los que recibieron más de 2 L de solución salina al 0,9% con OR 0,44, IC (95%) 0,08 – 2,29 p 0,38. (Tabla 8)

La mayor parte de los diagnósticos de ingreso a emergencia se relacionaron con pacientes que presentaron sepsis 69 pacientes (28,2%), cetoacidosis 64 pacientes(26,2%) o intentos autolíticos 28 pacientes (11,4%); con una media de escalas de mortalidad APACHE Y SOFA de 16 puntos (mortalidad de 25%) y 7 puntos (mortalidad de 21,5%) respectivamente, pero sin una asociación al uso de soluciones ricas en cloro ni al desarrollo de acidosis hiperclorémica para ninguna de las dos escalas, $p > 0,05$. (Tabla 3-4)

En el subgrupo de sepsis el 83,1% (n59) de pacientes presento acidosis hiperclorémica, evidenciándose una asociación estadísticamente significativa con escalas de mortalidad APACHE y SOFA altas y el desarrollo de AKI con $p < 0,005$. (Tabla 9)

GRAFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE CASOS DEL ESTUDIO



* Medias de scores de mortalidad en la muestra

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

TABLA #1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

CARACTERÍSTICAS	POBLACIÓN TOTAL 244 PCTES	166 PCTES S.S.O,9%	
		> 2000 ML 100 PCTES	< 2000 ML 66 PCTES
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
EDAD	50,8 (20,38)	50,4 (19,14)	52,3 (15,99)
SEXO			
	FEMENINO 132 (54,10%)	57 (57%)	35 (53,03%)
	MASCULINO 112 (45,9%)	43 (43%)	31 (46,97%)
PESO	63,6 (14,23)	63,2 (13,11)	64,1 (15,99)
TALLA	1,58 (0,11)	1,59 (0,14)	1,58 (0,09)
ESCALAS DE MORTALIDAD			
APACHE INGRESO	16 PUNTOS	15 PUNTOS	16 PUNTOS
MORTALIDAD APACHE	25%	25%	25%
SOFA INGRESO	7 PUNTOS	6 PUNTOS	8 PUNTOS
MORTALIDAD SOFA	21,5%	21,5%	33,3%
ELECTROLITOS ER			
NA	136,1 (7,14)	135,0 (6,95)	136,8 (5,69)
CL	102,0 (7,16)	101,2 (7,96)	102,5 (5,12)
LABORATORIOS UCI			
NA	138,5 (6,40)	139,0 (6,97)	138,5 (4,81)
CL	107,9 (5,77)	109,9 (6,23)	106,9 (4,46)
POTASIO	3,85 (0,77)	3,80 (0,82)	3,86 (0,64)
PH	7,29 (0,12)	7,27 (0,12)	7,31 (0,11)
BICARBONATO	14,64 (6,04)	12,26 (5,78)	16,69 (5,52)
LACTATO	3,84 (3,43)	3,62 (3,24)	3,64 (3,23)
CREATININA	* Mediana 1,30	* Mediana 1,39	* Mediana 1,10
MORBILIDAD			
AKI	SI 143 (58,61%)	57 (57%)	31 (46,97%)
	NO 101 (41,39%)	43 (43%)	35 (53,03%)
DÍÁLISIS	18 (7,38%)	6 (6%)	5 (7,58%)
OTROS			
ACIDOSIS	212 (86,89%)	90 (90%)	53 (80,30%)
A. HIPERCLORÉMICA AL INGRESO A ER	113 (46,31%)	44 (44%)	33 (50%)
A. HIPERCLORÉMICA EN UCI	211 (86,44%)	93 (93%)	12 (18,18%)
DISNATREMIA	92 (37,7%)	48 (48%)	17 (25,7%)
ÍNDICE Cl/Na	0,77 (0,032)	0,79 (0,030)	0,77 (0,029)
VOLUMEN TOTAL ADMINISTRADO	1972 (1287 ml)	3200 ml (716 ml)	1416 ml (559 ml)
NECESIDAD DE VASOACTIVOS	148 (60,6 %)	59 (59%)	40 (60,61%)
VENTILACIÓN MECÁNICA	109 (44,67%)	29 (29%)	34 (51,52%)
ESTANCIA EN UCI	3,7(6,04)	3,8 (2,06)	3,8 (2,2)
DÍAS EN VENTILACIÓN MECÁNICA	2,4 (2,09)	2,8 (2,69)	2,4 (2,1)

Valores en porcentajes, medias o medianas

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

TABLA #2 DIAGNÓSTICOS AGRUPADOS POR FRECUENCIA Y REANIMACIÓN CON MÁS DE 2L DE VOLUMEN

DIAGNÓSTICOS	POBLACIÓN	> 2000 ML DE	< 2000 ML DE
	TOTAL	S.S.0.9%	S.S.0.9%
	244 PCTES	100 PCTES	66 PCTES
ENVENENAMIENTO O INTENTO AUTOLÍTICO	28 / 244 (11,4%)	5 / 100 (5%)	13 / 66 (19,7%)
SHOCK SÉPTICO	69 / 244 (28,2%)	26 / 100 (26%)	22 / 66 (33,3%)
ABDOMINAL	14 / 69 (20,29%)	9 / 26 (34%)	4 / 22 (18,1%)
BILIAR	4 / 69 (5,8%)	1 / 26 (3,8%)	0
GASTROINTESTINAL	4 / 69 (5,8%)	2 / 26 (7,6%)	1 / 22 (4,5%)
PARTES BLANDAS	8 / 69 (11,59%)	3 / 26 (11,5%)	0
PULMONAR	24 / 69 (34,7%)	4 / 26 (15,3%)	14/22 (63,6%)
URINARIO	14 / 69 (20,29%)	6 / 26 (23,0%)	3/22 (13,6%)
OTROS	1 / 69 (1,45%)	1 / 26 (3,8%)	0
CETOACIDOSIS DIABÉTICA	64 / 244 (26,2%)	47 / 100 (47%)	9 / 66 (13,6%)
PANCREATITIS	12 / 244 (4,9%)	8 / 100 (8%)	1 / 66 (1,5%)
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	23 / 244 (9,4%)	1 / 100 (1%)	7 / 66 (10,6%)
OTROS TIPOS DE SHOCK	15 / 244 (6,1%)	6 / 100 (6%)	4 / 66 (6,0%)
TRAUMA	4 / 244 (1,6%)	2 / 100(2%)	0 (0%)
PATOLOGÍA CARDIACA	21 / 244 (9,4%)	4 / 100 (4%)	8 / 66 (12,1%)
OTROS	8 / 244 (2,5%)	1 / 100 (1%)	2 / 66 (3,0%)
TOTAL	244 (100%)	100 (100%)	66 (100%)

Número de pacientes expuestos, % porcentaje

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

TABLA #3 ANÁLISIS BIVARIADO DEL USO DE SOLUCIÓN SALINA AL 0,9%

EXPOSICIÓN A S.S.0,9%						
POBLACIÓN TOTAL	N 244	Si	No	OR	IC (95%)	VALOR p
Acidosis						
Si	212	143 (67,45%)	69 (32,55%)	0,81	0,35 - 1,84	0,76
No	32	23 (71,88%)	9 (28,13%)	1		
Acidosis hiperclorémica						
Si	211	147 (69,67%)	64 (30,33%)	1,69	0,79 - 3,58	0,22
No	33	19 (57,58%)	14 (42,42%)	1		
APACHE >20						
Si	131	86 (65,65%)	45 (34,35%)	0,78	0,45 - 1,35	0,47
No	113	80 (70,80%)	33 (29,20%)	1		
SOFA >8						
Si	170	110 (64,71%)	60 (35,29%)	0,58	0,31 - 1,09	0,12
No	74	56 (75,68%)	18 (24,32%)	1		
TRR						
Si	226	155 (68,58%)	71 (31,42%)	1,38	0,51 - 3,73	0,60
No	18	11 (61,1%)	7 (38,89%)	1		
INCREMENTOS >5% EN LOS NIVELES DEL CLORO INICIAL						
Si	107	89 (83,18%)	18 (16,82%)	3,85	2,09 - 7,08	0,00
No	137	77 (56,20%)	60 (43,80%)	1		
EXPUESTOS A >2L	N 108	Si	No	OR	IC (95%)	VALOR p
Acidosis hiperclorémica						
Si	98	93 (94,9%)	5 (5,10%)	7,97	1,57 - 40,46	0,025
No	10	7 (70%)	3 (30%)	1		
AKI						
Si	63	57 (90,48%)	6 (9,52%)	0,441	0,08 - 2,29	0,46
No	45	43 (95,56%)	2 (4,4%)	1		
APACHE >20						
Si	54	49 (90,74%)	5 (9,26%)	0,57	0,13 - 2,54	0,71
No	54	51 (94,44%)	3 (5,56%)	1		
SOFA >8						
Si	66	61 (92,42%)	5 (7,58%)	0,93	0,21 - 4,15	1,0
No	42	39 (92,86%)	3 (7,14%)	1		
CETOACIDOSIS	N 64	Si	No	OR	IC (95%)	VALOR p
Acidosis hiperclorémica						
Si	57	52 (91,23%)	5 (8,77%)	7,80	1,34 - 45,15	0,03
No	7	4 (57,14%)	3 (42,86%)	1		

A. Hiperclorémica: acidosis hiperclorémica, N: número de pacientes, n, número de pacientes expuestos, % porcentaje, OR: Odds Ratio, IC (95%): Intervalo de confianza, TRR: Terapia de Reemplazo renal.

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

TABLA #4 ANÁLISIS BIVARIADO DE ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA

ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA						
POBLACIÓN TOTAL	N 244	Si	No	OR	IC (95%)	VALOR p
Acidosis						
Si	212	184 (86,79%)	28 (13,21%)	1,21	0,43 – 3,43	0,78
No	32	27 (84,38%)	5 (15,63%)	1		
AKI						
Si	143	122 (85,31%)	21 (14,69%)	0,78	0,36 – 1,67	0,57
No	101	89 (88,12%)	12 (11,88%)	1		
APACHE >20						
Si	131	113 (86,26%)	18 (13,74%)	0,96	0,46 – 2,00	1,0
No	113	98 (86,73%)	15 (13,27%)	1		
SOFA >8						
Si	170	147 (86,47%)	23 (13,53%)	0,99	0,44 – 2,21	1,0
No	74	64 (86,49%)	10 (13,51%)	1		
EXPUESTOS SOLO A S.S.0,9%	N 166	Si	No	OR	IC (95%)	VALOR p
Acidosis						
Si	143	127 (88,81%)	16 (11,19%)	1,19	0,31 – 4,45	0,73
No	223	20 (86,96%)	3 (13,04%)	1		
AKI						
Si	78	69 (88,46%)	9 (11,54%)	0,98	0,37 – 2,55	1,0
No	88	78 (88,64%)	10 (11,36%)	1		
APACHE >20						
Si	86	75 (87,21%)	11 (12,79%)	0,75	0,28 – 1,99	0,63
No	80	72 (90%)	8 (10,0%)	1		
SOFA >8						
Si	110	96 (87,27%)	14 (12,73%)	0,67	0,22 – 1,97	0,60
No	56	51 (91,07%)	5 (8,93%)	1		
EXPUESTOS A > 2 LITROS DE S.S.0,9%	N 100	Si	No	OR	IC (95%)	VALOR p
Acidosis						
Si	90	85 (94,44%)	5 (5,56%)	4,25	0,70 – 25,52	0,14
No	10	8 (80%)	2 (20%)	1		
AKI						
Si	57	53 (92,98%)	4 (7,02%)	0,99	0,21 – 4,69	1,0
No	43	40 (93,02%)	3 (6,98%)	1		
APACHE >20						
Si	49	45 (91,84%)	4 (8,16%)	0,70	0,14 – 3,31	0,71
No	51	48 (94,12%)	3 (5,88%)	1		
SOFA >8						
Si	61	56 (91,80%)	5 (8,20%)	0,60	0,11 – 3,28	0,70
No	39	37 (94,87%)	2 (5,13%)	1		

A. Hiperclorémica: acidosis hiperclorémica, N: número de pacientes, n, número de pacientes expuestos, % porcentaje, OR: Odds Ratio, IC (95%): Intervalo de confianza, TRR: Terapia de Reemplazo renal.

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

TABLA #5 ANÁLISIS BIVARIADO DEL USO DE >2LITROS EN PACIENTES SIN HIPERCLOREMIA AL INGRESO A EMERGENCIA

EXPOSICIÓN A 2LITROS DE VOLUMEN						
SIN ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA AL INGRESO A ER CON EXPOSICIÓN A S.S.0.9%	N 89	Si	No	OR	IC (95%)	VALOR p
Acidosis						
Si	76	49 (64,47%)	27 (35,53%)	1,55	0,47 – 5,09	0,53
No	13	7 (53,85%)	6 (46,15%)	1		
Acidosis Hiperclorémica						
Si	71	49 (69,01%)	22 (30,99%)	3,5	1,19 – 10,23	0,02
No	18	7 (38,89%)	11 (61,11%)	1		
AKI						
Si	46	32 (69,57%)	14 (30,43%)	1,8	0,75 – 4,31	0,19
No	43	24 (55,81%)	19 (44,19%)	1		
APACHE >20						
Si	46	27 (58,70%)	19 (41,30%)	0,68	0,28 – 1,63	0,51
No	43	29 (67,44%)	14 (32,56%)	1		
SOFA >8						
Si	56	33 (58,93%)	23 (41,07%)	0,62	0,25 – 1,55	0,36
No	33	23 (69,7%)	10 (30,30%)	1		
TRR						
Si	6	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,56	0,10 – 2,98	0,66
No	83	53 (63,86%)	30 (36,14%)	1		

A. Hiperclorémica: acidosis hiperclorémica, N: número de pacientes, n, número de pacientes expuestos, % porcentaje, OR: Odds Ratio, IC (95%): Intervalo de confianza, TRR: Terapia de Reemplazo renal.

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

TABLA #6 ANÁLISIS BIVARIADO MÁS DE 1,5 LITROS DURANTE LA REANIMACIÓN

EXPOSICIÓN A 1.5 LITROS						
EXPUESTOS SOLO A S.S.O,9%	N 166	Si	No	OR	IC (95%)	VALOR p
Acidosis Hiperclorémica						
Si	147	114 (77,55%)	33 (22,45%)	0,92	0,28 – 2,96	1,0
No	19	15 (78,95%)	12 (22,29%)	1		

A. Hiperclorémica: acidosis hiperclorémica, N: número de pacientes, n, número de pacientes expuestos, % porcentaje, OR: Odds Ratio, IC (95%): Intervalo de confianza, TRR: Terapia de Reemplazo renal.

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

TABLA #7 FRECUENCIAS DE ACIDOSIS

ACIDOSIS METABÓLICA N= 244	SI 212 (86,8%)
	NO 32 (13,5%)
ACIDOSIS METABÓLICA POR ÍNDICE NA/CL N= 244	
<0,75 PURA	33 (13,52%)
0,75 – 0,79 MIXTA	139 (56,7%)
> 0,79 HIPERCLOREMIA	72 (29,51%)
ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA N= 244	211 (86,44%)
ACIDOSIS METABÓLICA + ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA N= 244	184 (87,20%)
ACIDOSIS HIPERCLOREMIA SIN ACIDOSIS METABÓLICA N= 32	27 (84,38%)

TABLA #8 ANÁLISIS BIVARIADO DE INTENTO AUTOLÍTICO Y NECESIDAD DE DIÁLISIS

INTENTO AUTOLÍTICO						
POBLACIÓN TOTAL	N 244	Si	No	OR	IC (95%)	VALOR p
TRR						
SI	18	10 (55,56%)	8 (44,44%)	14,44	5,06 – 41,15	0,001
NO	226	18 (7,96%)	208 (92,04%)	1		

A. Hiperclorémica: acidosis hiperclorémica, N: número de pacientes, n, número de pacientes expuestos, % porcentaje, OR: Odds Ratio, IC (95%): Intervalo de confianza, TRR: Terapia de Reemplazo renal.

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

TABLA #9 ANÁLISIS BIVARIADO DE PACIENTES SÉPTICOS Y ESCALAS DE MORTALIDAD APACHE Y SOFA

SÉPTICOS CON ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA

TOTAL POBLACIÓN	N 211	Si	No	OR	IC (95%)	VALOR p
APACHE > 20						
SI	113	46 (40,71%)	67 (59,29%)	4,49	2,24 – 8,98	0,001
NO	98	13 (13,27%)	85 (86,73%)	1		
SÉPTICOS CON SOFA > 8						
SI	147	56 (38,10%)	91 (61,9%)	12,51	3,74 – 41,79	0,001
NO	64	3 (4,69%)	61 (95,31%)	1		
AKI						
SI	122	48 (39,34%)	74 (60,66%)	4,59	2,22 – 9,52	0,001
NO	89	11 (12,36%)	78 (87,64%)	1		

A. Hiperclorémica: acidosis hiperclorémica, N: número de pacientes, n, número de pacientes expuestos, % porcentaje, OR: Odds Ratio, IC (95%): Intervalo de confianza, AKI: Lesión renal Aguda.

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

TABLA #10 FRECUENCIA DE ESCALA DE MORTALIDAD APACHE EN POBLACIÓN DE ESTUDIO

			HIPERCLOREMIA		TOTAL
			Cl/Na		
			SI	NO	
ESCALA DE MORTALIDAD APACHE	4%	0-4 puntos	9 4,3%	3 9,1%	12 4,9%
	8%	5-9 puntos	45 21,3%	6 18,2%	51 20,9%
	15%	10-14 puntos	44 20,9%	6 18,2%	50 20,5%
	25%	15-19 puntos	50 23,7%	6 18,2%	56 23,0%
	40%	20-24 puntos	33 15,6%	4 12,1%	37 15,2%
	55%	25-29 puntos	12 5,7%	4 12,1%	16 6,6%
	73%	30-34 puntos	11 5,2%	3 9,1%	14 5,7%
	85%	>34 puntos	7 3,3%	1 3,0%	8 3,3%
TOTAL			211 100,0%	33 100,0%	244 100,0%

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

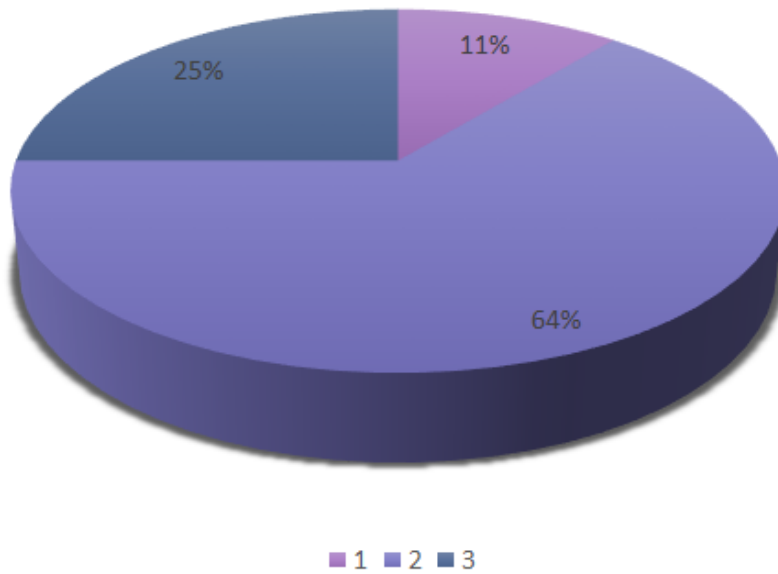
TABLA #11 FRECUENCIA DE ESCALA DE MORTALIDAD SOFA EN POBLACIÓN DE ESTUDIO

			HIPERCLOREMIA Cl/Na		TOTAL
			SI	NO	
ESCALA DE MORTALIDAD SOFA	0.0%	0-1 puntos	29 13,7%	3 9%	32 13,1%
	6,4%	2-3 puntos	35 16,5%	7 21,2%	42 17,2%
	20,2%	4-5 puntos	34 16,1%	2 6%	36 14,7%
	21,5%	6-7 puntos	33 15,6%	6 18,1%	39 15,9%
	33,3%	8-9 puntos	23 10,9%	6 18,1%	29 11,8%
	50%	10-11 puntos	25 11,8%	3 9%	28 11,4%
	95,2%	12- :14 puntos	32 15,1%	6 18,1%	38 15,5%
TOTAL		211 100,0%	33 100,0%	244 100,0%	

Fuente: Base de datos del estudio. Elaborado por MD. Cristina Gabela

GRAFICO # 2 CLORO EN EMERGENCIA

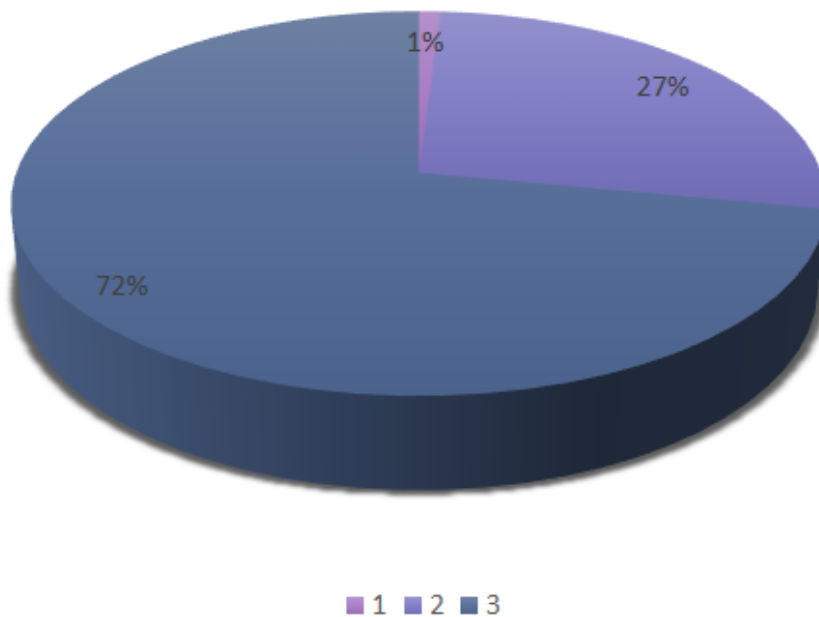
COLORO EN ER



1. Hipocloremia 2. Normocloremia 3. Hipercloremia

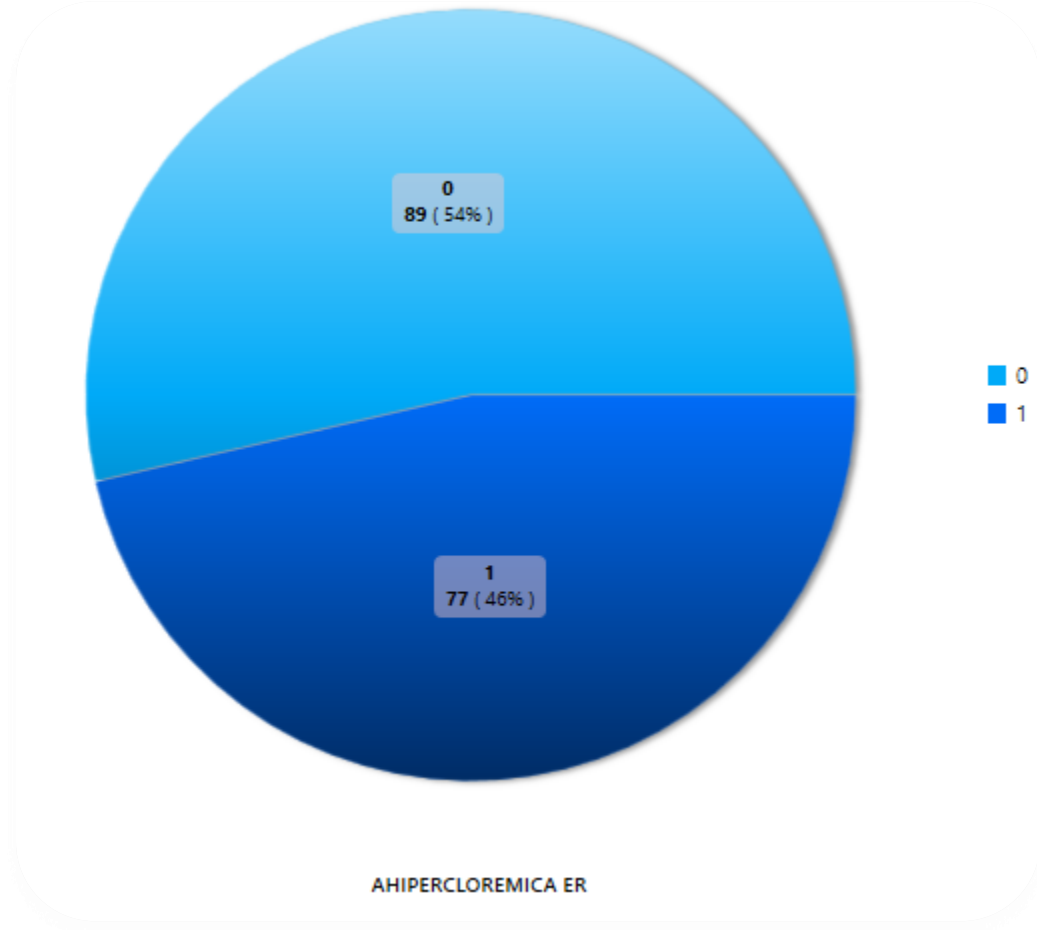
GRAFICO #3 CLORO INGRESO A UCI

COLORO EN UCI



1. Hipocloremia 2. Normocloremia 3. Hipercloremia

GRAFICO #4 FRECUENCIA ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA POR ÍNDICE CL/Na EN EMERGENCIA



0: CON ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA AL INGRESO A EMERGENCIA, 1: SIN ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA AL INGRESO A EMERGENCIA

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Tras la revisión de la literatura, este es el primer estudio que trata de identificar la influencia que tienen las medidas de reanimación del servicio de emergencia sobre la condición con la que ingresan luego los pacientes a la UCI; sin embargo, se utilizó evidencia presentada en estudios realizados en pacientes hospitalizados en el servicio de terapia intensiva para analizar los resultados obtenidos.

Las características demográficas, así como las puntuaciones de las escalas APACHE y SOFA de nuestra muestra son similares a las descritas por Semler en el estudio SALT (2017), del estudio del 2014 por Raghunathan que incluían 53.448 pacientes o el estudio SPLIT realizado por Young en el 2015. De todas maneras, se encontró una diferencia en relación al sexo ya que nuestra muestra está predominantemente constituido por mujeres mientras que el resto de los estudios están compuestos mayoritariamente por varones. (Krajewski et al., 2015; Semler et al., 2017; Young et al., 2015)

El volumen total de cristaloides durante la reanimación en la emergencia varió desde 100 mililitros en casos de pacientes con edema de pulmón hasta 5 litros en pacientes con pancreatitis o cetoacidosis (media de 1,9L). de todas maneras, el fluido utilizado predominantemente fue la solución salina al 0,9% en un 77,5% (n166) mientras que el Lactato Ringer cristaloides balanceado disponible en esta unidad hospitalaria se usó en 22,43% (n48).

Se evidenció un incremento del 5,5% (media de 7,4 mmol/L) de cloro medido al ingreso a emergencia y el cloro medido al ingreso a UCI causado por las soluciones no balanceadas ricas en cloro, y como lo demostraron los resultados de este estudio, el administrar solución salina tiene 3,8 veces más riesgo de incrementar el cloro inicial.

Por múltiples causas, ya sea por deshidratación, vómitos, diarreas u otras situaciones previas, los pacientes ingresan a la emergencia con acidosis hiperclorémica en un 46,39% (n113), aun así, al 68,1% (n77) se les administró de todas maneras soluciones con contenido alto en cloro. De este subgrupo, los 101 pacientes (77,10%) que no tenían acidosis hiperclorémica a su ingreso la desarrollaron en el transcurso de su estancia en emergencia ya que las preferencias de manejo son con solución salina al 0,9%.

Sabemos que la mayoría de los eventos de acidosis hiperclorémica es de origen iatrogénico, las cantidades de cloro contenidas en una solución salina son supra fisiológicas, aun así, en el mundo, así como en nuestra población de estudio es la más usada y la causante de acidosis hiperclorémica. Los estudios previos en pacientes sanos refieren

que el uso de más de 2 litros de volumen no balanceado pueden ser la causa de este tipo de acidosis, con nuestro estudio confirmamos que esta misma cantidad de solución salina en una población críticamente enferma también puede causar acidosis hiperclorémica. (p 0,025 OR 7,9 IC1,5 – 40,4).(Chowdhury et al., 2012)

Kellum en el 2006, Wu en el 2011 o los estudios de Iqbal en el 2018, mostraron aumento de sustancias proinflamatorias tras el uso de sustancias ricas en cloro, sugiriendo el beneficio que el lactato Ringer puede tener para evitar la inflamación no solo en sepsis sino también en pancreatitis y otras patologías críticas, por lo que no debe ser usada indiscriminadamente como vimos en los pacientes de nuestra muestra en la emergencia, ya que las complicaciones de su uso persistirán y podrían complicar el desarrollo de la enfermedad en UCI, desde más días en ventilación mecánica o mayor necesidad de vasoactivos. (Iqbal et al., 2018; Kellum et al., 2006; Wu et al., 2011)

Otro hallazgo interesante de la investigación fue el descubrir que, en el subgrupo de 64 pacientes con cetoacidosis, con reanimación hídricas de hasta 5 litros de solución salina al 0,9% como refiere la literatura que debe hacerse, desarrollaban conjuntamente a la acidosis metabólica una acidosis hiperclorémica en un 89% (n57). Nuestros resultados refieren que hay un riesgo de hasta 7,8 veces más en pacientes con cetoacidosis de desarrollar acidosis hiperclorémica si se les administra S.S.0.9%. y sin importar que el resto del manejo con insulina y otras medidas sea el adecuado estaremos complicando la condición del paciente, haciéndolo que ingrese a UCI hasta una media de 3 días, incrementando los costos de la unidad.

En nuestra población, se pudo evidenciar un 6,6% de requerimiento de terapia de sustitución renal y como se pudo observar en la sección de resultados, esta no se relaciona con el contenido de cloro de las soluciones administradas o con la generación de acidosis hiperclorémica, sino que directamente se asocian con el subgrupo de pacientes con patologías como intoxicación o intento autolítico por sustancias tóxicas dializables.

Todo paciente en UCI es valorado con escalas APACHE Y SOFA a su ingreso como predictores de mortalidad , en estudios como el realizado por Gonzales, que reúne varias investigaciones notables en diferentes grupos de pacientes con patologías críticas, como lo es el estudio de VanZyl o de Junos entre otros , demuestran a diferencia de nuestro estudio que si hay una relación entre reanimación con solución salina al 0,9% y el aumento de estas escalas.(González et al., 2018)

Aun así, nosotros tampoco pudimos establecer una asociación estadística entre uso de soluciones ricas en cloro y la elevación de las escalas de mortalidad APACHE y SOFA medidas en la terapia intensiva, los resultados deben ser interpretados con cautela y no descartar el efecto sobre la mortalidad de este tipo de soluciones ya que estas, al no valorarse secuencialmente desde la emergencia no evidenciaron cambios como lo hacen en la UCI y que ninguna de estas escalas valoran específicamente ni directamente los niveles o los efectos del cloro en cada patología a diferencia de cuando se valoró el subgrupo de paciente sépticos. Boniatti describe en su estudio, que los niveles de cloro sobre 110mmol/L son predictores de mortalidad en 37,5%; y teniendo en cuenta que la mortalidad asociada a acidosis metabólica por cualquier causa podría llegar a ser de hasta 45%, sumada a la establecida por acidosis hiperclorémica de 29%; es importante evitar que se alcancen estos niveles para cuando llegan a la terapia intensiva.(Boniatti et al., 2011; Gunnerson et al., 2006)

La resucitación rápida que requieren los pacientes sépticos y aún más cuando esta es con solución salina induce a que los niveles de cloro se eleven rápidamente, por lo que la acidosis hiperclorémica es muy común en el paciente séptico. Con una incidencia en nuestra muestra de 85% (n59), se evidenció que este subgrupo de pacientes tenía una asociación estadísticamente positiva con escalas de mortalidad altas APACHE > 20 y SOFA > 8 e incluso que la presencia de acidosis hiperclorémica se asociaba al desarrollo de AKI ($p < 0,05$), con resultados similares a otros estudios efectuados en pacientes séptico, como es el de Suetrong quien evidenció que la elevación de 5 mmol/L estén o no con hipercloremia aumenta el riesgo de AKI en 1, 2 veces más.(Suetrong et al., 2016)

Son pocos los estudios enfocados en la medición cuantitativa del cloro y sus efectos sobre mortalidad tras la administración de solución salina. Uno de estos es el estudio de Shaw, en donde si la elevación en los niveles del cloro eran mínimos entre 0 - 10mmol/L, la mortalidad hospitalaria era menor de 3,7%, otros estudios como los de Neyra en cambio refieren el doble de riesgo de mortalidad hospitalaria tras una elevación de 5 mmol/L en pacientes sépticos, en nuestro caso la elevación fue una media de 7,4 mmol/L, con lo que según estos resultados aumentaríamos el riesgo sobre la mortalidad hospitalaria entre 2 a 3 veces más en nuestra población tras el uso de reanimación con soluciones ricas en cloro.(Neyra et al., 2015; Shaw et al., 2014, 2015)

Para concluir consideramos que, entre las limitaciones del estudio, este fue un estudio retrospectivo donde el registro en los expedientes aun es de forma manual, con riesgo de imprecisión y/o error por lo que no se descarta que exista algo de sesgo de información. Al obtener una muestra no probabilística y estar desarrollado dentro solo

de una institución hospitalaria sus resultados no son aplicables al resto. Por lo que sería importante realizar estudios prospectivos con mejor diseño para corroborar los resultados, garantizar validez externa y así mejorar la interacción entre los dos servicios.

CONCLUSIÓN

Este estudio demostró que la exposición a más de dos litros de solución salina genera acidosis hiperclorémica, pero no se estableció asociación entre acidosis hiperclorémica y el desarrollo de AKI, necesidad de TRR o aumento de la probabilidad de mortalidad medido por escala APACHE o SOFA de los pacientes que ingresan de emergencia a la unidad de cuidados intensivos del hospital Enrique Garcés tras la reanimación con más de dos litros de cristaloideos ricos en cloro. Pero que los pacientes con sepsis que desarrollan o empeoran su acidosis hiperclorémica tienen escalas de mortalidad más altas y más riesgo a desarrollar AKI.

Descubrió que aproximadamente 46% de los pacientes al ingreso a emergencia ya padecía acidosis hiperclorémica, pero que aun así se les administraba solución salina agravando su acidosis y las consecuencias sobre presión arterial, necesidad de uso de vasoactivos entre otras.

El subgrupo con diabetes mellitus es el que más volumen recibe durante la reanimación en UCI y este volumen por lo general es solución rica en cloro, generando acidosis hiperclorémica en un paciente que ya ingresa con acidosis metabólica y así genera un ingreso a UCI que quizás pudo ser resuelto en emergencia aumentando los costos.

La necesidad de diálisis es baja y no se asocia al uso de solución salina ni al desarrollo de acidosis hiperclorémica, pero si se asocian al consumo de sustancias tóxicas que requieren de diálisis para su depuración y más no por criterios dialíticos emergentes.

Es indudable el requerimiento de S.S.O,9% durante la reanimación del paciente crítico en la emergencia, pero no es menos cierto la evidencia de los efectos sobre la elevación del cloro, generación de acidosis hiperclorémica y su consecuente incremento en la mortalidad, por lo que no debe ser subestimada, pudiendo ser incluso necesario plantearse la necesidad de protocolizar su uso.

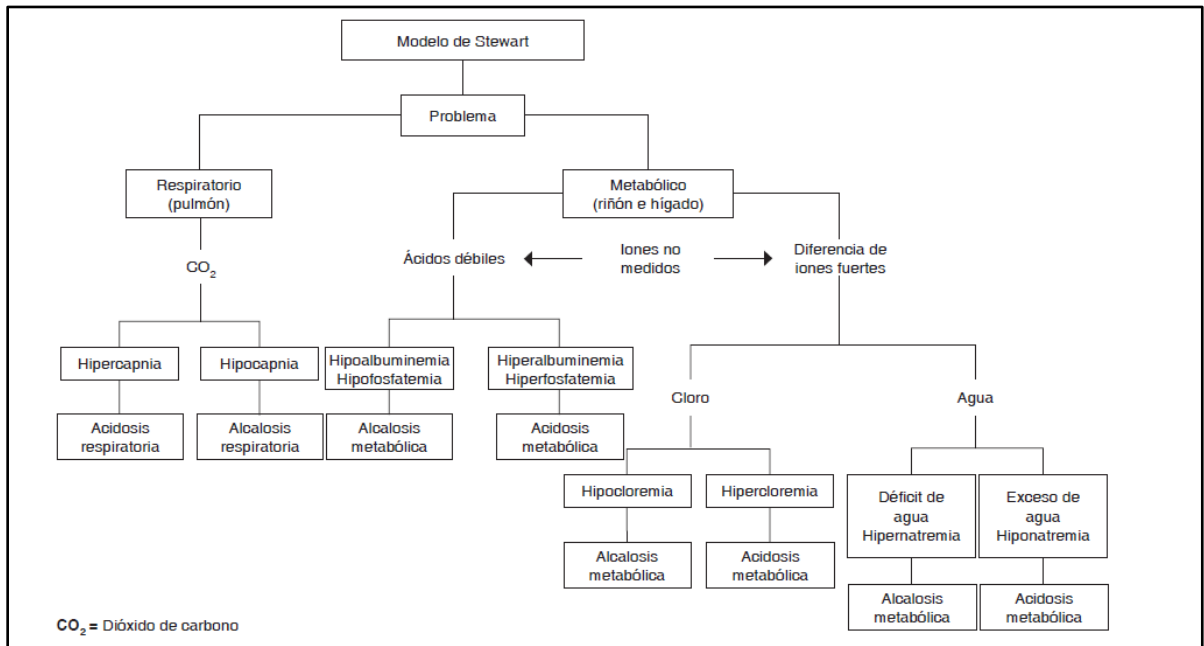
En otras palabras, se debe evitar el uso rutinario de solución salina durante la reanimación inicial y su uso debe ser individualizado según el estado del paciente y de los valores de sodio y cloro que se van obteniendo en el transcurso de la estancia del paciente en emergencia.

Se requieren más estudios con mejor metodología, mayor número de pacientes y que abarquen toda la estancia del paciente crítico para confirmar los hallazgos o determinar una mejor asociación entre el manejo de emergencia y si este determina la evolución o desenlace en UCI.

ANEXOS

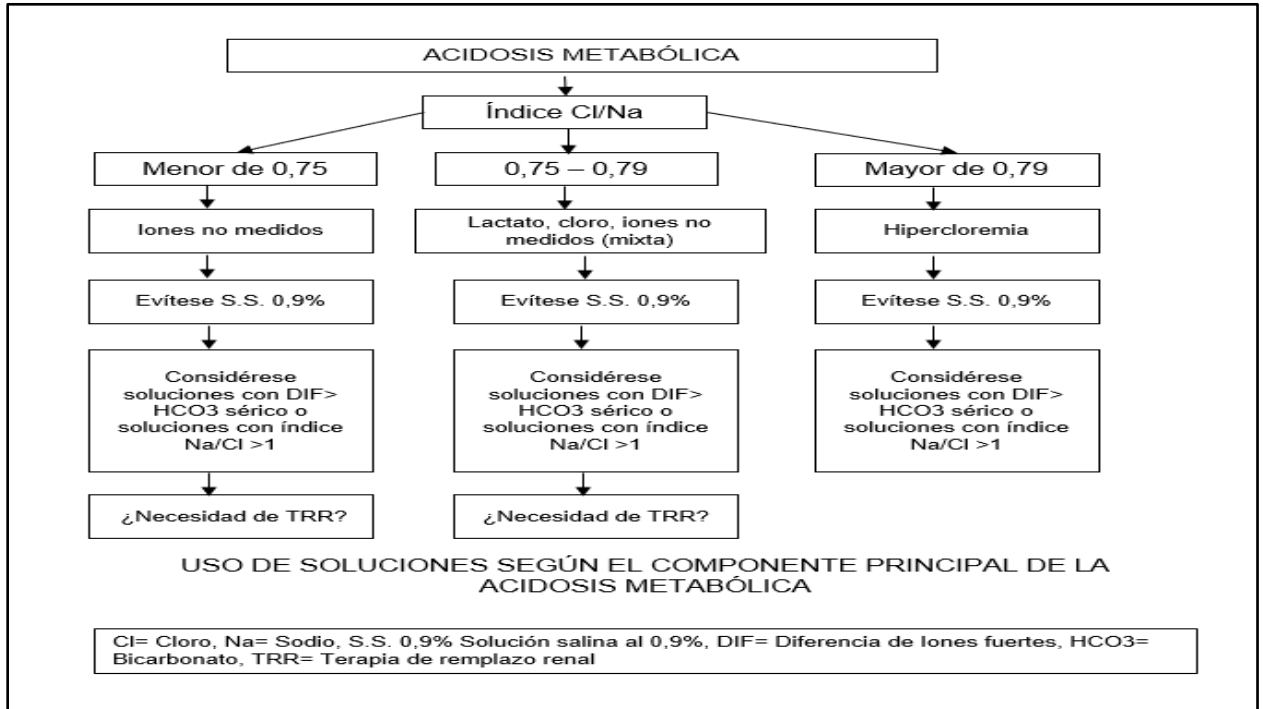
ANEXO 1

MODELO DIAGNOSTICO DE STEWART tomada de (Sánchez et al., 2017)



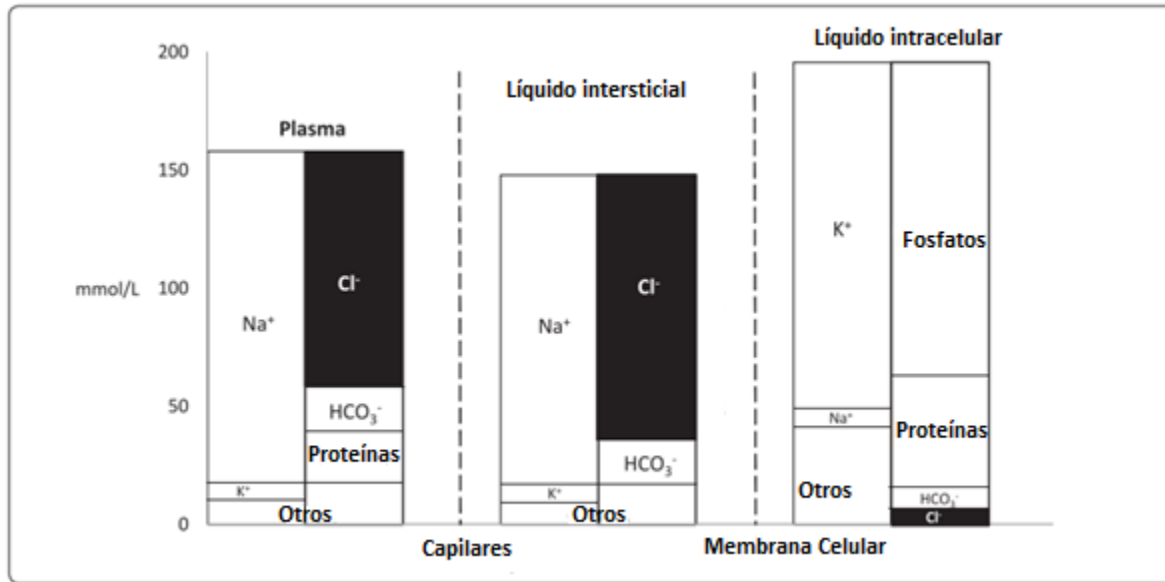
ANEXO 2

USO DE SOLUCIONES SEGÚN EL COMPONENTE PRINCIPAL DE LA ACIDOSIS METABÓLICA tomada de (Sánchez et al., 2017)



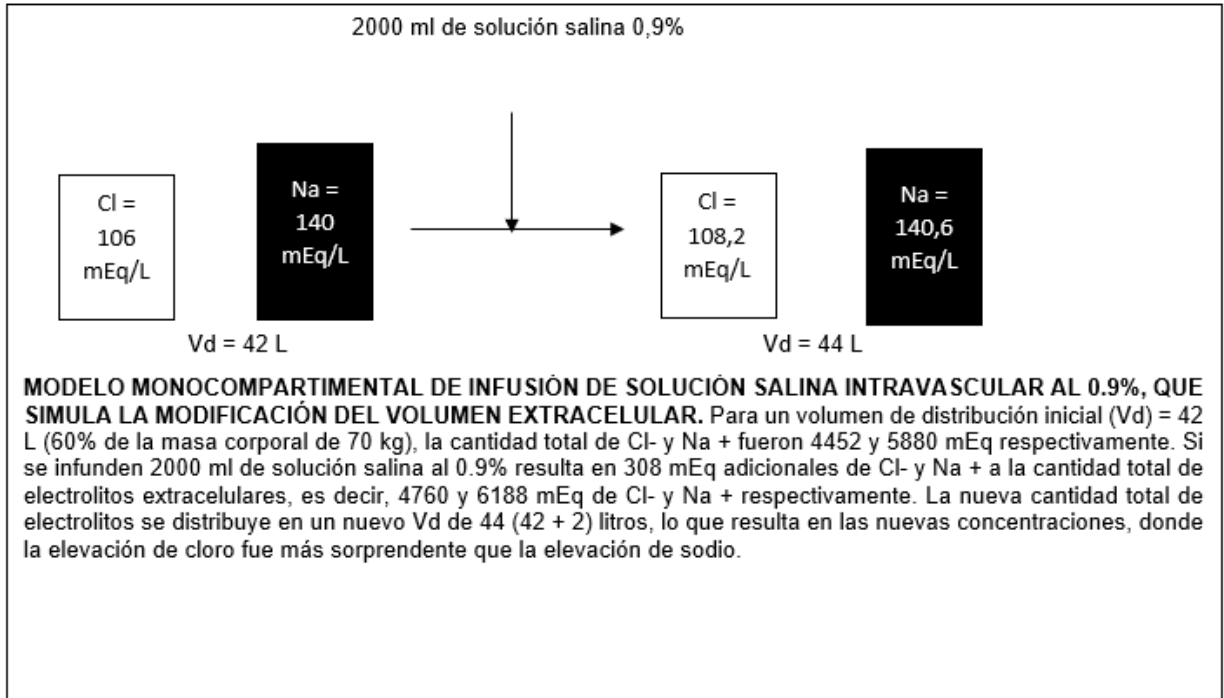
ANEXO 3

DISTRIBUCIÓN DE CLORURO EN LOS PRINCIPALES COMPARTIMENTOS DE FLUIDOS CORPORALES. Adaptado de (Yunos et al., 2010)



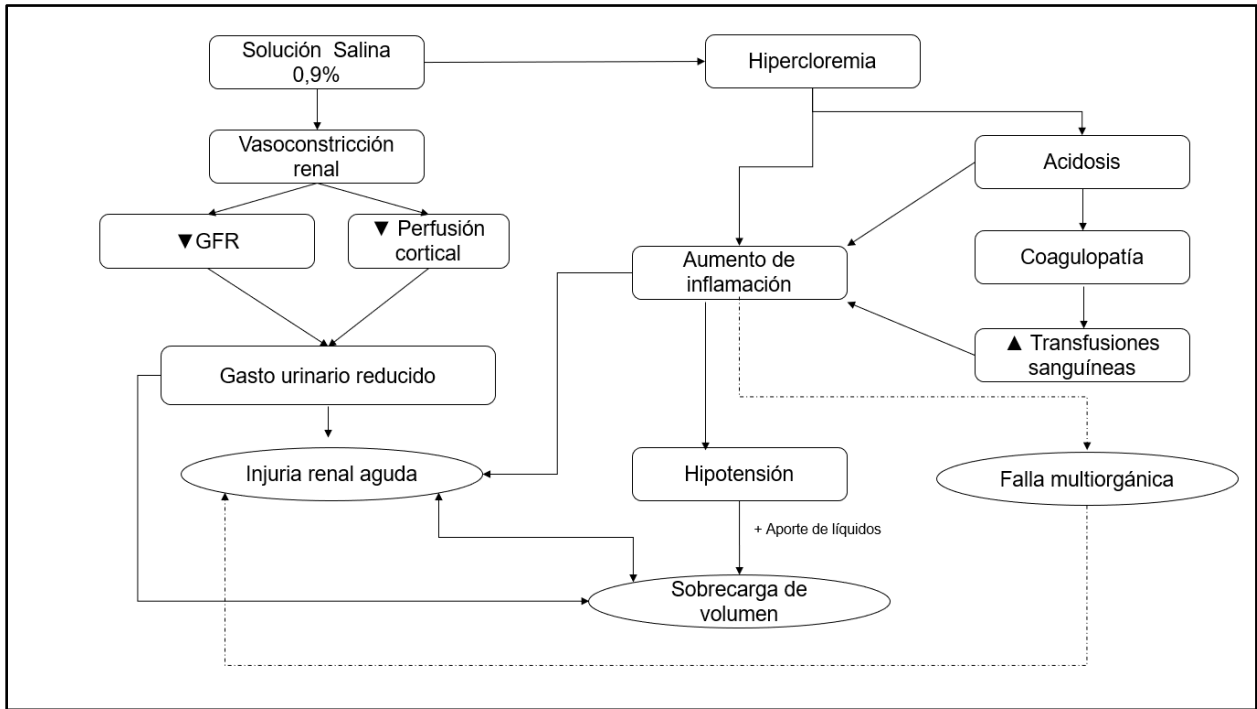
ANEXO 4

Adaptado de (Besen et al., 2015)



ANEXO 5

Adaptado de Zampieri (Zampieri, et al., 2016)



BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas, Q., Ul Ain, N., Ehsan, L., Saleem, K., Tariq Jamil, M., & ul Haque, A. (2017). SM Emergency Medicine and Critical Care Gr up SM Hyperchloremia and Its Association with Outcomes in Critically Ill Children. *Critically Ill Children. SM Emerg Med Crit Care*, 1(4), 1018.
2. Aboelsoud, M. M., Siddique, O., Morales, A., Seol, Y., & Al-Qadi, M. O. (2016). Fluid Choice Matters in Critically-ill Patients with Acute Pancreatitis: Lactated Ringer's vs. Isotonic Saline. *Rhode Island Medical Journal (2013)*, 99(10), 39–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706278>
3. Awad, S., Allison, S. P., & Lobo, D. N. (2008). The history of 0.9% saline. *Clinical Nutrition*, 27(2), 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.01.008>
4. Besen, B., Gobatto, A., Melro, L., Marciel, A., & Park, M. (2015). Fluid and electrolyte overload in critically ill patients: An overview. *World Journal of Critical Care Medicine*, 4(2), 116–130. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v4.i2.116>
5. Boniatti, M. M., Cardoso, P. R. C., Castilho, R. K., & Vieira, S. R. R. (2011). Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *Journal of Critical Care*, 26(2), 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.04.013>
6. Burdett, E., Roche, A. M., ChB, M., & Mythen, M. G. (2003). Hyperchloremic Acidosis: Pathophysiology and Clinical Impact. In *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine VOLUME (Vol. 5)*.
7. Chowdhury, A. H., Cox, E. F., Francis, S. T., & Lobo, D. N. (2012). A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of Surgery*, 256(1), 18–24. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318256be72>
8. Chua, H., Venkatesh, B., Stachowski, E., Schneider, A. G., Perkins, K., Ladanyi, S., ... Bellomo, R. (2012). Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in. *Journal of Critical Care*, 27(2), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.01.007>
9. Cortés, J., Sánchez, J., García, R., Martínez, E., & Peniche, K. (2017). Diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio como predictores de mortalidad en choque séptico. *Medicina Interna de Mexico*, 33(3), 335–343.
10. de Vasconcellos, K. (2015). Hyperchloraemia: Ready for the big time? *Southern African Journal of*

Anaesthesia and Analgesia, 21(4), 91–95. <https://doi.org/10.1080/22201181.2015.1062616>

11. Durward, A., Skellett, S., Mayer, A., Taylor, D., Tibby, S. M., & Murdoch, I. A. (2001). The value of the chloride: Sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Medicine*, 27(5), 828–835. <https://doi.org/10.1007/s001340100915>
12. Fabiola, A., Torres, S., Torres, H. C., Custodio, J. A. F., Flores, L. L. F., Marchena, J. R. R., & Martínez, M. A. M. (2010). con cristaloides : Evaluación mediante un modelo matemático a su ingreso a UCI. *Revista de La Asociación Mexicana de Medicina Critica y Terapia Intensiva*, XXIV(4), 167–172.
13. Filis, C., Vasileiadis, I., & Koutsoukou, A. (2018, December). Hyperchloraemia in sepsis. *Annals of Intensive Care*, Vol. 8. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0388-4>
14. Finfer, S., Liu, B., Taylor, C., Bellomo, R., Billot, L., Cook, D., ... Myburgh, J. (2010). Resuscitation fluid use in critically ill adults: An international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Critical Care*, 14(5). <https://doi.org/10.1186/cc9293>
15. González, A., Ortiz, M., Rodríguez, J., Escudero, P., Chicote, E., Suberviola, B., ... Dierssen, T. (2018). Meta-analysis of the effects of normal saline on mortality in intensive care. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*, 66(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2018.06.007>
16. Gunnerson, K. J. (2005). Clinical review : The meaning of acid – base abnormalities in the intensive care unit – epidemiology. *Critical Care*, 9(5), 508–516. <https://doi.org/10.1186/cc3796>
17. Gunnerson, K. J., Saul, M., He, S., & Kellum, J. A. (2006). *Lactate versus non-lactate metabolic acidosis : a retrospective outcome evaluation of critically ill patients*. 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/cc3987>
18. Hammond, N. E., Taylor, C., Finfer, S., Machado, F. R., An, Y. Z., Billot, L., ... Myburgh, J. (2017, May 1). Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: An international cross-sectional study. *PLoS ONE*, Vol. 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176292>
19. Harris, T., Coats, T. J., & Elwan, M. H. (2018). Fluid therapy in the emergency department: An expert practice review. *Emergency Medicine Journal*, 35(8), 511–515. <https://doi.org/10.1136/emered-2017-207245>
20. Häubi, C., Moreno, A., De León, M. D., Briones, C. G., Meneses, J., Orenday, M. E., ... Briones, J. (2006). Teoría ácido-básico de Stewart, un nuevo paradigma en medicina crítica. *Revista Mexicana de Anestesiologia*, 29(4), 240–244.
21. Iqbal, U., Anwar, H., & Scribani, M. (2018). Ringer’s Lactate vs Normal Saline in Acute Pancreatitis: A

- Systematic Review and meta-analysis Type of study: Review (systematic review and meta-analysis). *Journal of Digestive Diseases*, 19(6), 335–541. <https://doi.org/10.1111/cdd.12606>
22. Jiwaji, Z., Brady, S., McIntyre, L. A., Gray, A., & Walsh, T. S. (2013). Emergency department management of early sepsis : a national survey of emergency medicine and intensive care consultants. *BMJ*, 1–6. <https://doi.org/10.1136/emermed-2013-202883>
 23. Kellum, J. A., & Shaw, A. D. (2015, October 27). Assessing toxicity of intravenous crystalloids in critically ill patients. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 314(16), 1695–1697. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12390>
 24. Kellum, J. A., Song, M., & Almasri, E. (2006). Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*, 130(4), 962–967. <https://doi.org/10.1378/chest.130.4.962>
 25. Krajewski, M., Raghunathan, K., Paluszkiewicz, S. M., Schermer, C. R., & Shaw, A. D. (2015). Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *British Journal of Surgery*, 102(1), 24–36. <https://doi.org/10.1002/bjs.9651>
 26. Lara, B. A., Cataldo, A., Castro, R., Aguilera, P. R., Ruiz, C., & Andresen, M. (2016). Medicina de urgencia y unidades de cuidados intensivos. Una alianza necesaria en busca de la mejoría de la atención de pacientes críticos. *Revista Medica de Chile*, 144(7), 917–924. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000700014>
 27. Leppäniemi, A., Tolonen, M., Tarasconi, A., Segovia-lohse, H., Gamberini, E., Kirkpatrick, A. W., ... Goor, H. Van. (2019). 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World Journal of Emergency Surgery*, 0, 1–20.
 28. Liu, C., Lu, G., Wang, D., Lei, Y., Mao, Z., Hu, P., ... Zhou, F. (2019). Balanced crystalloids versus normal saline for fluid resuscitation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, (xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.045>
 29. Mahler, S. A., Conrad, S. A., Wang, H., & Arnold, T. C. (2011). Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with. *American Journal of Emergency Medicine*, 29(6), 670–674. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.02.004>
 30. Mallat, J., Barrailler, S., Lemyze, M., Pepy, F., Gasan, G., Tronchon, L., & Thevenin, D. (2013). Use of Sodium-Chloride Difference and Corrected Anion Gap as Surrogates of Stewart Variables in Critically Ill Patients. *PLoS ONE*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056635>

31. Martin, C., Cortegiani, A., Gregoretti, C., Martin-Loeches, I., Ichai, C., Leone, M., ... Einav, S. (2018). Choice of fluids in critically ill patients. *BMC Anesthesiology*, *18*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0669-3>
32. Masevicius, F. D., Nahuel, P., Birri, R., Vazquez, A. R., Zechner, F. E., Motta, M. F., ... Dubin, A. (2017). Relationship of at Admission Lactate, Unmeasured Anions, and Chloride to the Outcome of Critically Ill Patients. *Critical Care Medicine*, (6), 1–7. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002730>
33. Nagaoka, D., Nassar Junior, A. P., Maciel, A. T., Taniguchi, L. U., Noritomi, D. T., Azevedo, L. C. P., ... Park, M. (2010). The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio as strong ion difference surrogates in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Journal of Critical Care*, *25*(3), 525–531. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.02.003>
34. Neto, A. S., Loeches, I. M., Klanderman, R. B., Silva, R. F., de Abreu, M. G., Pelosi, P., & Schultz, M. J. (2017). Balanced versus isotonic saline resuscitation-A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in operation rooms and intensive care units. *Annals of Translational Medicine*, *5*(16). <https://doi.org/10.21037/atm.2017.07.38>
35. Neyra, J. A., Canepa-Escaro, F., Li, X., Manllo, J., Adams-Huet, B., Yee, J., & Yessayan, L. (2015). Association of Hyperchloremia with Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Critical Care Medicine*, *43*(9), 1938–1944. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001161>
36. Noritomi, D. T., Soriano, F. G., Kellum, J. A., Sylas, ;, Cappi, B., Biselli, P. J. C., ... Park, M. (2009). Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: A longitudinal quantitative study. *Critical Care Medicine*, *37*, 2733–2739. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a59165>
37. Park, M., Calabrich, A., Maciel, A. T., Taniguchi, U., De, C. E., Barboza, C. E., ... Junior, N. (2011). Physicochemical characterization of metabolic acidosis induced by normal saline resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, *23*(7), 176–182.
38. Pfortmueller, C. A., Uehlinger, D., von Haehling, S., & Schefold, J. C. (2018). Serum chloride levels in critical illness—the hidden story. *Intensive Care Medicine Experimental*, *6*(1). <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0174-5>
39. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. In

40. Rubatto, P. (2015). Acidosis metabólica hiperclorémica en Terapia. *Medicina Intensiva*, 32(4).
41. Sánchez, J., Monares, E., Meneses, C., Rodríguez, E., & García, R. (2017). Soluciones balanceadas: cloro el «nuevo villano». *Medicina Crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica)*, 31(3), 152–158.
42. Semler, M. W., Self, W. H., Wang, L., Byrne, D. W., & Wanderer, J. P. (2017). Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit: Study protocol for a cluster-randomized, multiple-crossover trial. *Trials*.
43. Semler, M. W., Wanderer, J. P., Ehrenfeld, J. M., & Stollings, J. L. (2017). Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit: The SALT randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(10), 1362–1372. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1345OC>
44. Severs, D., Hoorn, E., & Rookmaaker, M. (2015). A critical appraisal of intravenous fluids: From the physiological basis to clinical evidence. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(2), 178–187. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu005>
45. Shaw, A. D., Munson, S. H., Paluszkiwicz, S. M., & Schermer, C. R. (2014). Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. 1897–1905. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3505-3>
46. Shaw, A. D., Schermer, C. R., Lobo, D. N., Munson, S. H., Khangulov, V., Hayashida, D. K., & Kellum, J. A. (2015). Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Critical Care*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1045-z>
47. Suetrong, B., Pisitsak, C., Boyd, J. H., Russell, J. A., & Walley, K. R. (2016). Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Critical Care*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1499-7>
48. Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., Cheng, Z., & Qian, Q. (2017). Chloride alterations in hospitalized patients: Prevalence and outcome significance. *PLoS ONE*, 12(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174430>
49. Van Zyl, D. G., Rheeder, P., & Delport, E. (2012). Fluid management in diabetic-acidosis-Ringer's lactate versus normal saline: A randomized controlled trial. *Qjm*, 105(4), 337–343. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr226>
50. Wu, B. U., Hwang, J. Q., Gardner, T. H., Repas, K., Delee, R., Yu, S., ... Conwell, D. L. (2011). Lactated Ringer

's Solution Reduces Systemic Inflammation Compared With Saline in Patients With Acute Pancreatitis. 710–717. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.04.026>

51. Xue, M., Zhang, X., Liu, F., Chang, W., Xie, J., Xu, J., ... Qiu, H. (2019). Effects of chloride content of intravenous crystalloid solutions in critically ill adult patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trials. *Annals of Intensive Care*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0506-y>
52. Young, P., Bailey, M., Beasley, R., Henderson, S., Mackle, D., McArthur, C., ... Forbes, A. (2015). Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 314(16), 1701–1710. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12334>
53. Yunos, N., Bellomo, R., Story, D., & Kellum, J. (2010). Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care*, 14(4), 226. <https://doi.org/10.1186/cc9052>
54. Zampieri, F. G., Libó Rio, A. B., & Cavalcanti, A. B. (2016). Fluid composition and acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, (22), 533–541. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000361>
55. Zayed, Y. Z. M., Aburahma, A. M. Y., Barbarawi, M. O., Hamid, K., Banifadel, M. R. N., Rashdan, L., & Bachuwa, G. I. (2018). Balanced crystalloids versus isotonic saline in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0320-x>