



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**.....FACULTAD.DE.MEDICINA**

**IMPACTO DE LOS TRASTORNOS DEL CLORO Y DELTA DE CLORO DURANTE LAS  
PRIMERAS 72 HORAS DE  
MANEJO EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO**

**TESIS**

**GRADUACIÓN OPORTUNA**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**JUAN PABLO RIVAS DE NORIEGA**

**TUTOR O TUTORES PRINCIPALES**

**DR. JAVIER ZÚÑIGA VARGA, CENTRO MÉDICO ABC  
DR. JUAN PABLO HERRERA FÉLIX, CENTRO MÉDICO ABC**

**CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DEL 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **Impacto de los trastornos del cloro y delta de cloro durante las primeras 72 horas de manejo en pacientes con choque séptico**

*Juan Pablo Rivas de Noriega, Javier Zúñiga Varga, Juan Pablo Herrera Félix, Alain Sánchez Rodríguez*

### *RESUMEN*

**Introducción:** El cloro es el anión extracelular más abundante, sin embargo, sus valores atraen poca atención a los médicos. Tanto la hipo- como la hipercloremia y la elevación acelerada del cloro (delta cloro) se han asociado en algunos estudios en pacientes críticos a mayor mortalidad y desenlaces adversos como lesión renal aguda y requerimiento de terapia sustitutiva renal. En pacientes con choque séptico esto se ha asociado principalmente al uso de soluciones ricas en cloro para el manejo de reanimación hídrica inicial.

**Objetivo:** Buscar una asociación entre hipo- e hipercloremia y del delta de cloro a las 72 horas del ingreso, con mayor mortalidad de cualquier causa, lesión renal aguda y requerimiento de terapia sustitutiva renal.

**Material y métodos:** cohorte retrospectiva descriptiva en una unidad de terapia intensiva de tercer nivel. Se incluyen pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de choque séptico de cualquier etiología, en un periodo de enero de 2016 a diciembre de 2017. Se valorará el cloro al ingreso y a las 72 horas por el método ion selectivo (plataforma i16200), así como desenlaces negativos que incluyen mortalidad de cualquier causa, lesión renal aguda, requerimiento de terapia sustitutiva renal, así como transfusional y de aminos, días en ventilación mecánica invasiva y gravedad de la sepsis. El análisis estadístico será realizado en paquetería STATA SE 11.0.

**Resultados:** por determinarse.

**Conclusiones:** por determinarse.

**Palabras clave:** cloro, hipocloremia, hipercloremia, delta cloro, choque séptico.

### *SUMMARY*

**Introduction:** Chloride is the most abundant extracellular anion, however its values attract minimal attention from clinicians. Both hypo- and hyperchloremia and quick elevations of chloride levels (chloride delta) have been associated by some studies in critically ill patients to an increase in mortality and other complications such as acute kidney injury and the need for renal replacement therapy. In septic shock patients this has been related to the use of chloride rich intravenous fluids during the initial management.

**Objective:** Assess the relationship between hypo- and hyperchloremia, as well as chloride delta during the first 72 hours of management of septic shock and adverse events that include mortality, acute kidney injury and need for renal replacement therapy.

**Material and Methods:** This is a descriptive retrospective cohort study conducted in a third level intensive care unit. Patients older than 18 years with septic shock from any etiology were included, from January 2016 to December 2017. Chloride levels will be recorded at baseline and after 72 hours of management with iodide selective method (platform i16200), as well as adverse events that will include any-cause mortality, acute kidney injury, need for renal replacement therapy, blood transfusions, vasoactive drug requirements, days on invasive mechanical ventilation and sepsis severity. Statistical analysis will be done with STATA SE 11.0.

**Results:** to be determined.

**Conclusions:** to be determined.

**Key Words:** chloride, hypochloremia, hyperchloremia, chloride delta, septic shock.

## Introducción

### *Trastornos del cloro y sus consecuencias*

El cloro es el anión extracelular más abundante y constituye el 70% del contenido de iones negativos en el organismo. Juega un papel muy importante en el mantenimiento de la osmolaridad, distribución del agua corporal y en el equilibrio ácido-base [1-3]. La entrada de cloro al organismo ocurre en el tracto gastrointestinal a través de la dieta, el cual es ingerido en forma de cloruro de sodio (sal) [4]. El equilibrio sérico del cloro ocurre a través de muchos mecanismos similares a los involucrados con el sodio: eje renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático, péptido atrial natriurético y otros [4]. El principal órgano involucrado en el mantenimiento de los niveles séricos de cloro, es el riñón [5]. El cloro es filtrado libremente a través de la barrera de filtración glomerular y es reabsorbido a lo largo de las diferentes secciones de la nefrona. En el túbulo contorneado proximal (TCP) se reabsorbe el 60% y esto ocurre en la sección más distal (S3) a través de la formación de un gradiente de concentración por la reabsorción de otras sustancias en las secciones más proximales del mismo [6,7]. En la rama gruesa ascendente del asa de Henle y en el túbulo contorneado distal (TCD) se reabsorbe a través de los co-transportadores de sodio-potasio-2 cloros (NKCC2) y de sodio-cloro (NCC), respectivamente [8,9]. Finalmente en el túbulo colector la reabsorción ocurre por el efecto reabsortivo de sodio mediado por aldosterona que genera un potencial negativo transepitelial que permite el movimiento paracelular de cloro de regreso a la sangre, así como por el intercambiador cloro-bicarbonato mediado por la pendrina en las células intercaladas tipo B y tipo no-A no-B [10].

La hipercloremia puede ser producto de diferentes mecanismos que incluyen: pérdidas de agua reales o relativas a la pérdida de cloro, administración excesiva de cloro o al incremento en la reabsorción tubular de cloro [5]. La intoxicación por bromuro y por yodo pueden causar pseudohipercloremia [11,12] (Tabla 1).

**Tabla 1. Causas de Hipercloremia**

Mecanismo	Causas
Pérdidas de agua	Fiebre, diaforesis, quemaduras, baja ingesta o pobre acceso a líquidos, Diabetes Insípida, diuresis osmótica o postobstructiva.
Administración excesiva de cloro	Solución salina isotónica o hipertónica, nutrición parenteral total
Incremento en la reabsorción tubular	Acidosis tubular renal, inhibidores de la anhidrasa carbónica, lesión renal, fístulas ureterales, intoxicaciones (tolueno).
Pseudohipercloremia	Intoxicación por bromuro o yodo.

En varias publicaciones se ha demostrado que los trastornos del cloro confieren mayor mortalidad, tanto hipo- como hipercloremia. En una cohorte retrospectiva realizado en 2015 por Neyra *et al* se evaluó el impacto de los niveles séricos de cloro al ingreso y a las 72 horas de estancia en la unidad de terapia intensiva (UTI), concluyendo que la hipercloremia a las 72 horas se asociaba a mayor mortalidad en los pacientes que ya se encontraban con niveles elevados de cloro al ingreso, aumentando un 37% el riesgo de morir por cada 5mEq/L de elevación de los niveles séricos de cloro (delta cloro;  $\Delta[\text{Cl}^-]$ ) [13]. En 2016 se publicó un estudio retrospectivo por Lee *et al* en pacientes con trauma mayor con ingreso a la UTI y encontraron mayor mortalidad a 30 días en los pacientes con hipercloremia a las 48 horas de su ingreso [14]. Es importante destacar que también la hipocloremia se ha asociado a mayor mortalidad debido a alcalosis metabólica y cuya corrección de 1mEq/L en 24 horas se asoció a una menor mortalidad intrahospitalaria como fue demostrado por un estudio retrospectivo reciente [15]. En un estudio observacional publicado en 2017 por Thongprayoon *et al* encontraron que tanto la hipo- como hipercloremia se asocian a mayor mortalidad y estancia intrahospitalaria, así como en aquellos pacientes con acidosis metabólica AG concomitante y en aquellos con un incremento en los niveles de cloro asociado a uso de solución salina 0.9% [16].

La lesión renal aguda (LRA) es una de las principales preocupaciones en pacientes con hipercloremia. En la década de los 90's un estudio en animales demostró vasoconstricción de las arteriola aferente al ser sujetos a cargas altas de cloro [17]. En el 2012 se realiza el primer estudio que conocemos en humanos sobre el efecto del cloro en la circulación renal, donde se demuestra que la reanimación con solución salina 0.9% resulta en una disminución de la velocidad de flujo renal y de la perfusión de la corteza renal, demostrado por resonancia magnética (RMN) [18]. En 2012 Bellomo *et al* demostraron un aumento en el riesgo de LRA y requerimiento de terapia sustitutiva renal (TSR) en pacientes críticos que recibieron manejo con soluciones ricas en cloro [19]. En un estudio retrospectivo en pacientes críticos observaron que en pacientes con cifras promedio más elevadas de cloro había una mayor incidencia de LRA [20]. En un meta-análisis publicado en 2015 por Krajewski *et al*, en el cual incluyeron 21 estudios de los cuales 15 eran ensayos clínicos aleatorizados, buscaron comparar el uso de soluciones ricas vs. restringidas en cloro y su impacto en mortalidad y morbilidad, encontraron en el grupo de aquellos que habían recibido soluciones ricas en cloro (salina 0.9%) una débil asociación con mortalidad, pero en cambio un aumento significativo en el riesgo LRA, acidosis metabólica, requerimientos transfusionales y tiempo en ventilación mecánica invasiva [21]. Otro estudio observacional realizado por Yunos *et al* demostró una mayor incidencia de LRA KDIGO grado 3 en pacientes con soluciones ricas en cloro [22]. Sin embargo, a pesar de esto, muchos otros estudios no han encontrado que una estrategia restrictiva de cloro contra una liberal tenga un impacto estadísticamente significativo en la función renal [23-25]. En 2016 Suetrong *et al* publicaron una cohorte retrospectiva para evaluar el impacto de la hipercloremia y del cambio de los niveles de cloro (delta cloro;  $\Delta[\text{Cl}^-]$ ) en la función renal de pacientes que ingresaron por choque séptico y vieron que ambos eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de LRA, incluso en pacientes

normoclorémicos con un  $\Delta[\text{Cl}^-]$  tan solo  $>5\text{mEq/L}$  [26]. Solo un estudio observacional reciente encontró evidencia contradictoria a la anterior [27]. Si bien hay estudios que han puesto en duda la existencia de LRA inducida por contraste intravenoso en estudios de imagen [29], en un estudio reciente se demostró que tanto la hipo- como hipercloremia se asociaban a mayor número de casos de LRA inducida por contraste en pacientes en los que se realizó TAC de abdomen con contraste IV, especialmente en pacientes con niveles bajos de cloro [29].

Los trastornos del cloro conllevan a alteraciones en el estado ácido-base, cuyo abordaje por medio del Stewart (físico-químico) está dado por tres factores independientes que determinan el pH del plasma, estos son: diferencia de iones fuertes (DIF), la presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PCO}_2$ ) y la cantidad total de ácidos débiles no volátiles ( $A_{\text{TOT}}$ ) [5,30,31]. El DIF es el factor más importante y puede utilizarse como determinante del estado ácido base [5]. Su cálculo incluye la suma de todos los cationes medibles y completamente disociados menos la suma de todos los aniones medidos y completamente disociados [30]. En estudios recientes se ha visto que la diferencia de sodio y cloro séricos ( $\text{Dif}_{\text{Na-Cl}}$ ) y la proporción de cloro:sodio ( $\text{Cl:Na}$ ) pueden ser utilizados como equivalentes de la DIF [5,32,33]. El impacto de esto puede ser atribuido a que se trata de la relación de tanto el catión como el anión más abundantes del líquido extracelular y de ahí la importancia de los niveles séricos de cloro que en ocasiones no son tomados en cuenta. A través de este análisis podemos determinar 3 alteraciones del estado ácido-base en relación al cloro: 1) Alcalosis hipoclorémica:  $\text{Dif}_{\text{Na-Cl}} >37\text{mmol/L}$  y relación  $\text{Cl:Na} <0.75$ ; 2) Acidosis hiperclorémica:  $\text{Dif}_{\text{Na-Cl}} <32\text{mmol/L}$  y relación  $\text{Cl:Na} >0.77$ ; y 3) Alteraciones mixtas:  $\text{Dif}_{\text{Na-Cl}} 32-37\text{mmol/L}$ , relación  $\text{Cl:Na} 0.75-0.77$  y anion gap  $>12$  [5].

### *Choque séptico: principios del manejo con volumen*

El choque séptico es de tipo distributivo, con una importante fuga capilar que conlleva a hipovolemia central y edema de órganos, con falla orgánica múltiple y muerte como eventos finales [34]. En el manejo de choque séptico, se expone de forma inevitable a los pacientes a los efectos adversos de las soluciones intravenosas, especialmente durante la fase de reanimación inicial [35]. Por este motivo es esencial comprender los principios que rigen la dinámica de los compartimentos del agua corporal, así como la del intercambio de fluidos a nivel transvascular.

De acuerdo al principio de Starling hay 3 fuerzas que rigen el movimiento del líquido extracelular: presión hidrostática intravascular ( $P_{\text{iv}}$ ) e intersticial ( $P_{\text{is}}$ ), presión oncótica intravascular ( $\pi_{\text{iv}}$ ) e intersticial ( $\pi_{\text{is}}$ ), y coeficiente de permeabilidad capilar. En su teoría postula que existe un gradiente hidrostático a nivel capilar que favorece el paso del líquido intravascular al intersticial al ser mayor la presión del apartado intravascular, mientras que a nivel post-capilar ocurre lo inverso gracias al gradiente oncótico que reabsorbe agua del espacio intersticial hacia el intravascular [36]. Esta teoría ha sido ampliamente aceptada

desde hace más de 100 años, sin embargo, en los últimos 20 años diferentes estudios han demostrado que en estado basal, el gradiente oncótico no genera una reabsorción del líquido intersticial al intravascular, sino que la  $\pi_{iv}$  se contrapone al gradiente hidrostático evitando la fuga de líquido del espacio intravascular [37, 38]. La reabsorción de líquido hacia el espacio intravascular solo ocurre cuando existen cambios abruptos en las presiones mencionadas, en lo que se conoce como estado transitorio, estos hallazgos han sido confirmados en diferentes estudios [39-40]. Este principio es de especial importancia a nivel pulmonar y de tejido celular subcutáneo donde encontramos capilares de baja presión y son excepciones a este principio los riñones y la mucosa intestinal [41]. En ese sentido, si realmente no existe una reabsorción, esto genera una nueva pregunta ¿qué ocurre con el líquido filtrado al espacio intersticial?. La respuesta a esta pregunta es simple, todo el líquido se drena a través de los vasos linfáticos y de regreso hacia la circulación venosa [42]. Sin embargo, esta respuesta genera una nueva contradicción a la ecuación original de Starling ya que el flujo linfático debería ser similar al flujo de filtrado transvascular y al ser calculado por esta fórmula hay una discrepancia muy amplia entre ambas, donde el flujo linfático es mucho menor a lo calculado por la ecuación de Starling, lo que se conoce como la paradoja de la fuerza de filtración [43,44]. En años más recientes, Levick y Michel, propusieron el modelo del glucocálix que resuelve varias interrogantes alrededor de estas situaciones [41]. Se trata de una estructura conformada por varios glucosaminoglicanos anclados a las células endoteliales y que cubren las hendiduras intercelulares entre las mismas (la separación variará de acuerdo al diferente tipo de capilares: continuos, fenestrados o sinusoidales) [36]. Por debajo del glucocálix encontramos un espacio con menor concentración de proteínas que genera una presión oncótica muy baja ( $\pi_g$ ) y realmente es el gradiente oncótico entre ambos lados del glucocálix el que debería considerarse de acuerdo a los elementos utilizados en la fórmula de Starling, eliminando de esta forma la  $\pi_{is}$ . Cuando realizamos este cambio en la fórmula original obtenemos una fuerza de filtrado prácticamente igual a aquella que encontramos en el sistema linfático, con lo cual se resuelve la paradoja mencionada previamente [41].

Con lo expuesto anteriormente, la integridad del glucocálix es esencial para evitar la fuga de volumen del espacio intravascular ya que permite un gradiente oncótico suficiente para contrarrestar un gradiente hidrostático que favorece la fuga de volumen del espacio intravascular. De tal forma que el daño al glucocálix favorecerá el desarrollo de edema [36, 41]. Curiosamente esta estructura se ve dañada tanto en los estados inflamatorios como ocurre en casos de sepsis, así como con infusiones de grandes volúmenes de soluciones intravenosas. Paradójicamente tanto la patología en sí como el tratamiento de la misma, favorecen daño del glucocálix y por ende fuga de volumen con el edema consecuente, especialmente durante la reanimación inicial [45-48]. Otros factores que pueden dañar el glucocálix incluyen procedimientos quirúrgicos vasculares, trauma y diabetes mellitus [49-51].

### *Choque séptico: bases prácticas del manejo con volumen*

Esto nos obliga a ser más cautelosos al usar soluciones intravenosas, ya que deben considerarse como cualquier fármaco. Malbrain *et al* proponen aplicar las “4 D’s” para el manejo de volumen en pacientes con choque séptico: droga (fármaco), duración, dosificación y desescalación [35].

Son drogas con diferentes composiciones (cristaloides vs coloides), indicaciones y efectos adversos. Las soluciones cristaloides pueden ser balanceadas/restringidas en cloro (solución Hartman y Plasmalyte) o no balanceadas/ricas en cloro (solución salina 0.9%) de acuerdo a su similitud a la composición y tonicidad del plasma [52-54]. Su uso debe ser justificado y solo existen tres indicaciones: reanimación, mantenimiento y reposición [35]. En el caso de la reanimación hídrica, el uso de soluciones cristaloides ricas en cloro (solución salina 0.9%) se ha asociado en algunos estudios con mayor mortalidad, lesión renal aguda, requerimiento de terapia sustitutiva renal y acidosis metabólica hiperclorémica [18,19,55, 56]. Posterior a la reanimación inicial es de igual importancia vigilar la fase de mantenimiento, donde algunos estudios han demostrado que el uso de soluciones isotónicas/hipertónicas suele dar un mayor balance positivo global que el uso de soluciones hipotónicas [57]. Es inevitable la fuga de volumen durante el choque séptico por lo anterior comentado, sin embargo, es importante hacer énfasis en estos principios ya que su comprensión y aplicación pueden disminuir el riesgo de entrar en un síndrome de aumento global de la permeabilidad capilar, con los eventos adversos que conlleva dicho estado edematoso [36].

### **Justificación del estudio**

Existe aún información controversial sobre el impacto que tienen los trastornos del cloro en pacientes críticos. Si bien algunos estudios han demostrado que se asocian a mayor mortalidad, LRA, requerimiento de TSR, mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y otras complicaciones, otros estudios no han mostrado evidencia contundente al respecto. El cloro es el anión extracelular más importante y no ha recibido la misma atención que las alteraciones de otros marcadores en pacientes críticos cuando se trata de una variable que está sujeta a cambios importantes por el propio manejo con volumen en pacientes con choque séptico. Existen parámetros bien establecidos para valorar la efectividad de la reanimación hídrica inicial en pacientes con choque séptico como lo son las cifras de presión arterial, los niveles séricos de lactato y el gasto urinario, de manera que indican el requerimiento de aminas vasopresoras en caso de no responder a volumen. De igual forma, en nuestro hospital existe un uso al azar de las soluciones intravenosas en la fase de reanimación hídrica lo cual podría impactar en diferentes eventos adversos. Con este estudio se busca determinar el impacto tanto de la hipo- como hipercloremia y el  $\Delta[\text{Cl}^-]$  en la mortalidad, incidencia de LRA y requerimiento de TSR en pacientes con choque séptico, así como su relación con el tipo de solución utilizada en la reanimación inicial.

## **Pregunta de Investigación**

¿Se asocian los trastornos del cloro y el  $\Delta[\text{Cl}^-]$  a una mayor mortalidad, incidencia de LRA y requerimiento de TSR, en pacientes con choque séptico?

## **Hipótesis**

- En los pacientes con choque séptico los trastornos del cloro se asocian a mayor mortalidad.
- En los pacientes con choque séptico los trastornos del cloro se asocian a mayor incidencia de lesión renal aguda.
- En los pacientes con choque séptico los trastornos del cloro se asocian a mayor requerimiento de terapia sustitutiva renal.

## **Objetivos**

- Primarios
  1. Identificar la asociación entre hipo- e hipercloremia y del  $\Delta[\text{Cl}^-]$  a las 72 horas del ingreso en pacientes con choque séptico, con mayor mortalidad de cualquier causa, lesión renal aguda y requerimiento de terapia sustitutiva renal durante la hospitalización.
- Secundarios
  1. Identificar la asociación entre el uso de soluciones restringidas en cloro con menor mortalidad, lesión renal aguda y requerimiento de terapia sustitutiva renal durante la hospitalización.
  2. Identificar la asociación entre hipo- e hipercloremia y del  $\Delta[\text{Cl}^-]$  a las 72 horas del ingreso en pacientes con choque séptico con: días de estancia hospitalaria, requerimiento transfusional y requerimiento de ventilación mecánica invasiva.
  3. Identificar asociación entre hipo- e hipercloremia al ingreso (0 horas), con deterioró en la tasa de filtración glomerular por fórmulas estables y dinámicas de estimado de filtrado glomerular.

## **Diseño y método del ensayo**

Diseño epidemiológico que incluye el análisis de una cohorte retrospectiva de pacientes en una unidad de terapia intensiva de tercer nivel con diagnóstico de choque séptico y el impacto que tienen las alteraciones en los niveles séricos de cloro así como el  $\Delta[\text{Cl}^-]$  en su pronóstico a corto plazo en cuanto a mortalidad, lesión renal aguda y terapia sustitutiva renal. De acuerdo a la solución utilizada como parte de la reanimación inicial (primeras 3 horas) se dividirán los pacientes en 2 grupos: rica en cloro como solución salina 0.9% (expuestos) y libres de cloro como solución Hartman (no expuestos). El estudio se realizará en pacientes que cumplan criterios de inclusión y exclusión en un período de enero de 2015 a diciembre de 2017.

*Cloro.* La medición del cloro sérico se hará de acuerdo a la técnica utilizada en el Centro Médico ABC que es que es por el método de electrodo ion selectivo (plataforma i16200). Los trastornos de las concentraciones de cloro serán definidas a partir de los valores de referencia del laboratorio del Centro Médico ABC, por lo

tanto: 1) hipocloremia  $<100$  mEq/L e hipercloremia  $>112$ mEq/L. El *Delta Cloro* ( $\Delta[Cl^-]$ ). Se definirá como la concentración de cloro a las 72 horas ( $Cl_{72}$ ) menos la de ingreso ( $Cl_{\emptyset}$ ) o  $\Delta[Cl^-] = Cl_{72} - Cl_{\emptyset}$ .

*Lesión Renal Aguda.* Será definida de acuerdo a los criterios de KDIGO: elevación de creatinina sérica  $\geq 0.3$  mg/dl en un período de 48 horas, elevación de creatinina sérica 1.5 veces sobre su basal en los últimos 7 días o volumen urinario  $<0.5$  ml/kg/hr por 6 horas. La tasa de filtrado glomerular fue calculada al ingreso por la fórmula de Chronic Kidney Disease-Epidemiology collaboration (CKD-EPI) y a las 72 horas por fórmulas dinámicas como kinetic-GFR (KeGFR).

*Estado ácido base.* Se analizará de acuerdo al método de Stewart, donde la DIF será definida por ambos equivalentes mencionados previamente: la diferencia de sodio y cloro ( $Dif_{Na-Cl}$ ), así como la relación cloro:sodio (Cl:Na) y en base a eso se definirán los estados ácido base como: 1) Alcalosis hipoclorémica:  $Dif_{Na-Cl} >37$ mmol/L y relación Cl:Na  $<0.75$ ; 2) Acidosis hiperclorémica:  $Dif_{Na-Cl} <32$ mmol/L y relación Cl:Na  $>0.77$ ; y 3) Alteraciones mixtas:  $Dif_{Na-Cl} 32-37$ mmol/L, relación Cl:Na  $0.75-0.77$  y anion gap  $>12$ .

*Sepsis/Choque séptico.* Será definida de acuerdo las definiciones del tercer consenso internacional para sepsis y choque séptico (Sepsis-3) con un puntaje del Sequential Organ Failure (SOFA) Score  $>2$  puntos. El estado de choque séptico será definido a su vez como aquellos pacientes con sepsis e hipoperfusión tisular definida como requerimiento de aminas para mantener una presión arterial media (PAM)  $\geq 65$ mmHg y/o una elevación de lactato  $>2$ mmol/L en ausencia de hipovolemia.

*Inmunosupresión Enfermedad/Farmacológica.* Se tomará en cuenta el estado de inmunosupresión de los pacientes de acuerdo a la presencia de patologías o uso de fármacos que confieran este estado.

*Soluciones.* Las dos soluciones utilizadas para la reanimación de todos nuestros pacientes fueron: solución salina 0.9% que fue englobada como “soluciones ricas en cloro” y solución Hartman que se categorizo como “soluciones libres de cloro”. Se tomó en cuenta también el volumen de solución utilizado en la reanimación de cada paciente.

Los criterios de inclusión y exclusión se detallan a continuación:

#### Criterios de inclusión

1. Pacientes con edad  $\geq 18$  años
2. Diagnóstico de choque séptico de cualquier origen como motivo de ingreso a la unidad de terapia intensiva, provenientes de urgencias o del área de hospitalización.

#### Criterios de exclusión

1. Enfermedad renal crónica KDIGO 5 (TFG por CKD-EPI  $<15$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

2. Pacientes sin medición de niveles séricos de cloro al ingreso y/o a las 72 horas.
3. Pacientes con información incompleta en el archivo médico electrónico.
4. Pacientes con contraindicación para reanimación hídrica inicial por cualquier causa.

La información será obtenida de una base de datos a través del sistema de bioestadística e informática, será vaciada en formatos de captura de datos y almacenados en una base de datos diseñada especialmente para este protocolo (Anexo 1).

### **Análisis Estadístico**

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuartilares (RIQ) según corresponda a la distribución de frecuencias.

La estadística inferencial incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son la prueba de t de Student para muestras relacionadas. Las variables categóricas fueron analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Se establecieron puntos de corte para predecir mortalidad utilizando escalas SOFA, APACHE II, diferencia Na-Cl y la razón Cl:Na mediante análisis de sensibilidad y especificidad, las cuales fueron utilizados posteriormente para medir fuerza de asociación.

El análisis de sobrevida incluyó la estimación del riesgo mediante el cálculo de Hazard Ratios (HR) expresados como razones de momio con intervalos de confianza del 95%, el análisis multivariado fue realizado con la prueba de riesgos proporcionales de Cox y representado mediante la construcción de curvas de Kaplan-Meyer.

Las medidas de fuerza de asociación para desarrollar los desenlaces de interés se calcularon mediante la estimación de razones de riesgo (RR) con intervalos de confianza del 95%, reducción del riesgo absoluto (RRA), reducción del riesgo relativo (RRR) y número necesario a tratar (NNT) o número necesario a dañar (NND) con las siguientes fórmulas:  $NNT = 100/RRA$ .

Donde para la fórmula de NNT se calcula primero la RRA (reducción del riesgo absoluto) y la fórmula para esta es:

- $RRA = \text{Incidencia de los no expuestos (soluciones ricas en cloro)} - \text{Incidencia de expuestos (soluciones restringidas en cloro)}$

- $RRA = [c/(c+d) - a/(a+b)]$
- Al aplicar la fórmula de NNT se debe tomar el numerador expresado como porcentaje (%)

Adicionalmente la diferencia de la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI tras 72 horas se estudiará mediante el cálculo de diferencia estandarizada de medias (DME) y cálculo del tamaño del efecto mediante la prueba de d de Cohen con los siguientes puntos de corte para estimación del tamaño del efecto donde se considera que valores iguales o inferiores a 0.2 indican un efecto de pequeño tamaño, 0.5 de magnitud media y 0.8 indica un efecto de alta magnitud y su equivalente en NNT [58]. Se crearon modelos de regresión lineal utilizando la tasa de filtración dinámica como variable dependiente y variables demográficas como variables independientes. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas fue considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 13.1.

### **Consideraciones éticas**

Por el tipo de estudio a realizar, no habrá interacción directa con los pacientes. Se revisará el expediente electrónico en la plataforma TIMSA y la información contenida en el expediente médico digitalizado OnBase de pacientes que cumplan los criterios de inclusión del proyecto para tomar las variables pertinentes al estudio y analizarlas como previamente establecido. A través de la aprobación de la Línea de Gerencia del servicio de Medicina Interna y de los Comités de Ética y de Investigación buscamos obtener la información solicitada, la cual sería únicamente utilizada para fines del protocolo y por los miembros que participaran en la función de recopilación de datos. La privacidad y anonimato de los pacientes se mantendrán en resguardo.

### **Recursos**

Humanos:

- Dr. Juan Pablo Rivas de Noriega (Autor de la Tesis)
  - Desarrollo de la tesis
  - Presentación de la tesis a Comités de Investigación y de Ética
  - Análisis estadístico
  - Presentación de resultados y conclusiones
- Dr. Alain Sánchez Rodríguez (Co-autor del estudio)
  - Análisis estadístico
- Javier Zúñiga Varga (Coordinador de Tesis)
  - Revisor de la tesis
- Juan Pablo Herrera Félix (Coordinador de Tesis)
  - Revisor de la tesis

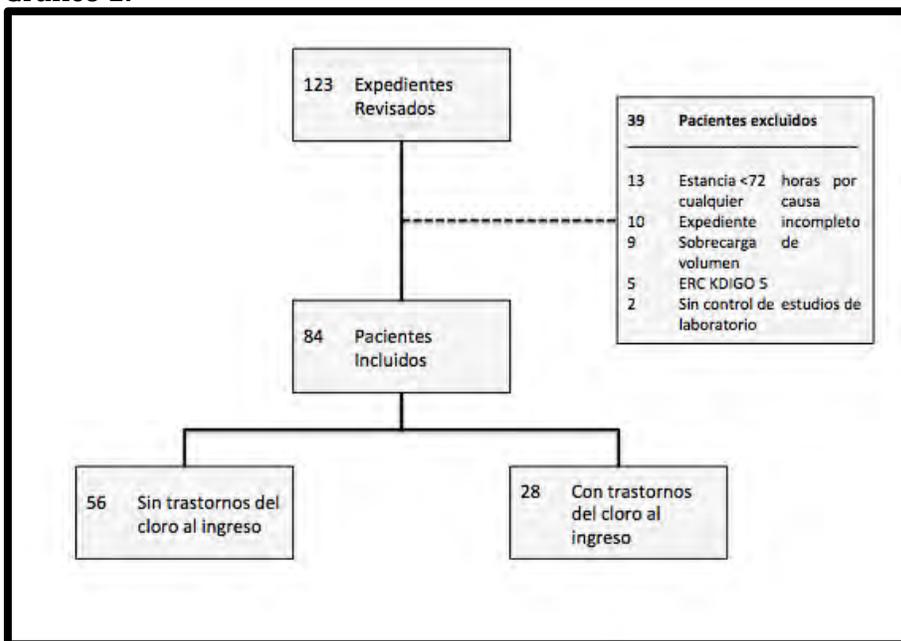
**Materiales:**

- Acceso a expediente electrónico TIMSA y expediente médico digitalizado OnBase para tomar datos de los históricos de los pacientes y recopilar las variables en estudio.
- Generación de una base de datos a partir de información de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

**Resultados**

Se incluyeron 84 pacientes con una media de edad de 70.9 +/-13.9 años, 59.5% de mujeres (n=50), 67.9 % cumplieron criterios de LRA a su ingreso (n=57). Se encontraron 75% de pacientes con hipocloremia (n=63), 20.2% pacientes con normocloremia (n=17) y únicamente 4.8% de pacientes con hipercloremia al ingreso (n=4). Las características generales según presencia o ausencia de trastornos del cloro se muestra en la tabla 1 y gráfico 1.

**Gráfico 1:**



	Normocloremia (n = 56)	Trastorno del Cloro (n = 28)	p
Edad en años, media (DE)	70,4	69.9 (14.8)	0.886
IMC en (kg/m2), media (DE)	25.9 (4.9)	26.5 (5.6)	0.649
<i>Antecedentes médicos</i>			
DM	20 (35.7)	4 (14.3)	0.04

EPOC		4 (7.1)	4 (14.3)	0.293
HAS		25 (44.6)	16 (57.1)	0.28
ICC		9 (16.1)	3 (10.7)	0.508
ERC		2 (3.6)	1 (3.6)	1
ISE		7 (12.5)	5 (17.9)	0.508
ISF		10 (17.9)	9 (32.1)	0.14
NS		16 (28.6)	8 (28.6)	1
NH		5 (8.9)	2 (7.1)	0.78
<i>Medicamentos</i>				
AINE		8 (14.3)	5 (17.9)	0.67
Quimioterapia		10 (17.9)	4 (14.3)	0.679
Antibiótico		10 (17.9)	3 (10.7)	0.394
AA/IECA/ARA		17 (30.4)	6 (21.4)	0.387
Diurético		10 (17.9)	9 (32.1)	0.14
Esteroides		6 (10.7)	7 (25)	0.088
<i>Características de Ingreso</i>				
Foco infeccioso	Abdominal	12 (21.4)	5 (17.9)	0.162
	Biliar	6 (10.7)	0 (0)	
	Gastrointestinal	6 (10.7)	2 (7.1)	
	Pulmonar	14 (25)	7 (25)	
	Tejidos blandos	3 (5.4)	6 (21.4)	
	Urinario	15 (26.8)	8 (28.6)	
SOFA, media (DE)		9.1 (3.4)	9.6 (3.3)	0.499
APACHE II, media (DE)		18.8 (6.2)	21.3 (7.6)	0.112
LRA al ingreso		33 (58.9)	24 (85.7)	0.013
KDIGO al ingreso	Sin lesión renal	24 (42.9)	4 (14.3)	0.025
	1	15 (26.8)	7 (25)	
	2	8 (14.3)	10 (35.7)	
	3	9 (16.1)	7 (25)	
<i>Laboratorios al ingreso</i>				
BUN mediana (RIQ)		29 (18-54)	38 (23-59)	0.519
Creatinina, mediana (RIQ)		1.3 (0.8-2.2)	1.9 (1.1-2.3)	0.042
TFG ml/min (CKD-EPI), mediana (RIQ)		38 (22-76)	27 (20-46)	0.057
Sodio, media (DE)		136 (4.8)	129 (6.7)	<0.001
Cloro, media (DE)		104 (3.3)	95.3 (7.8)	<0.001
Diferencia Na-Cl, media (DE)		31.8 (4.3)	34.1 (5.1)	0.029
Relación Cloro/Sodio, media (DE)		0.76 (0.02)	0.73 (0.03)	<0.001
Anion Gap, media (DE)		13 (4)	14 (4)	0.639
Estado ácido base	Normal	9 (16.1)	3 (10.7)	0.321
	Acidosis hiperclorémica	24 (42.9)	8 (28.6)	
	Alcalosis hipoclorémica	3 (5.4)	1 (3.6)	
	Trastorno Mixto	20 (35.7)	16 (57.1)	
Lactato en mmol/l, media (DE)		3.3 (2.6)	3.1 (2.7)	0.733
Soluciones	Rica en cloro	23 (41.1)	14 (50)	

	Libre de cloro	33 (58.9)	14 (50)	0.437
Volumen en las primeras 3 horas (ml)		1169 (716)	1097 (528)	0.637

Datos n (%) a menos que se especifique de otra forma.

Abreviaturas: DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes mellitus tipo 2, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HAS: hipertensión arterial sistémica, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, ERC: enfermedad renal crónica, ISE: inmunosupresión por enfermedad, ISF: inmunosupresión por fármacos, NS: neoplasia sólida, NH: neoplasia hematológica, AINE: antiinflamatorios no esteroideos, AA: antagonista de aldosterona, IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score, APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, LRA: lesión renal aguda, KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes, BUN: blood urea nitrogen, RIQ: rango intercuartilar, TFG: tasa de filtrado glomerular, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease- Epidemiology collaboration, TSR: terapia de sustitución renal, VMI: ventilación mecánica invasiva.

*Desenlaces primarios.* El tiempo total de riesgo fue de 1090 días persona, mediana de estancia fue de 8 días (RIQ: 6-14) con mortalidad global de 20.2% (IC 95%, 11.4-29.0). La construcción de un modelo de mortalidad mostró que una escala de SOFA >10 puntos y el uso de soluciones ricas en cloro eran capaces de predecir el desenlace adverso [HR: 14.9 (IC 95 %, 1.79-124, p=0.012) y HR: 3.3 (IC 95%, 1.15-9.8, p=0.026), respectivamente] como se muestra en la curva Kaplan (gráfico 2). Las variables de ingreso capaces de predecir mortalidad se muestran en la Tabla 2 y en el Forest Plot (gráfico 3).

**Gráfico 2: Kaplan-Meier – Supervivencia en choque séptico de acuerdo al tipo de solución utilizado en la reanimación inicial**

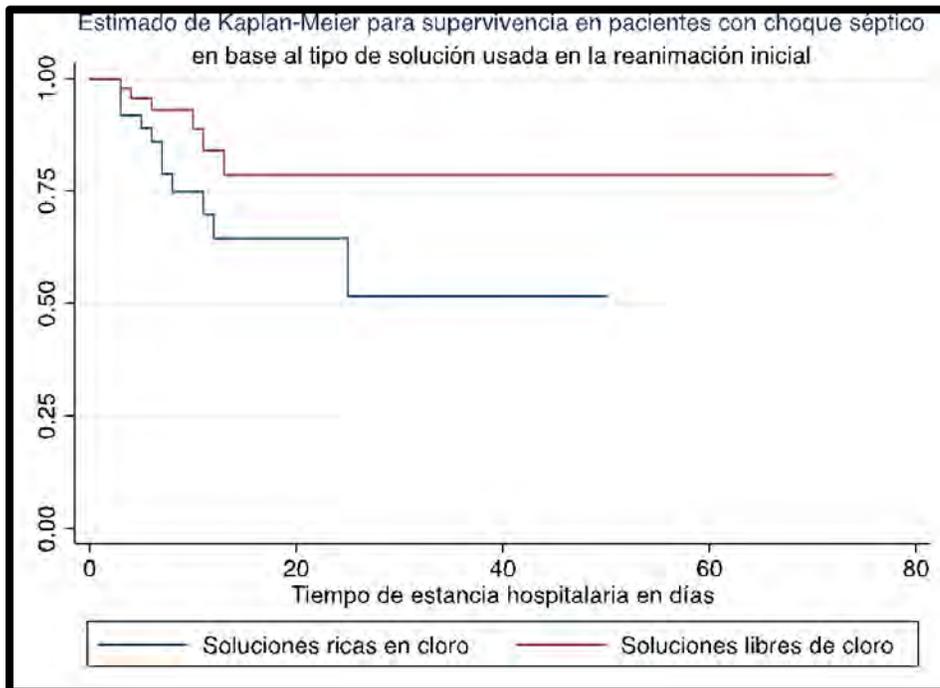
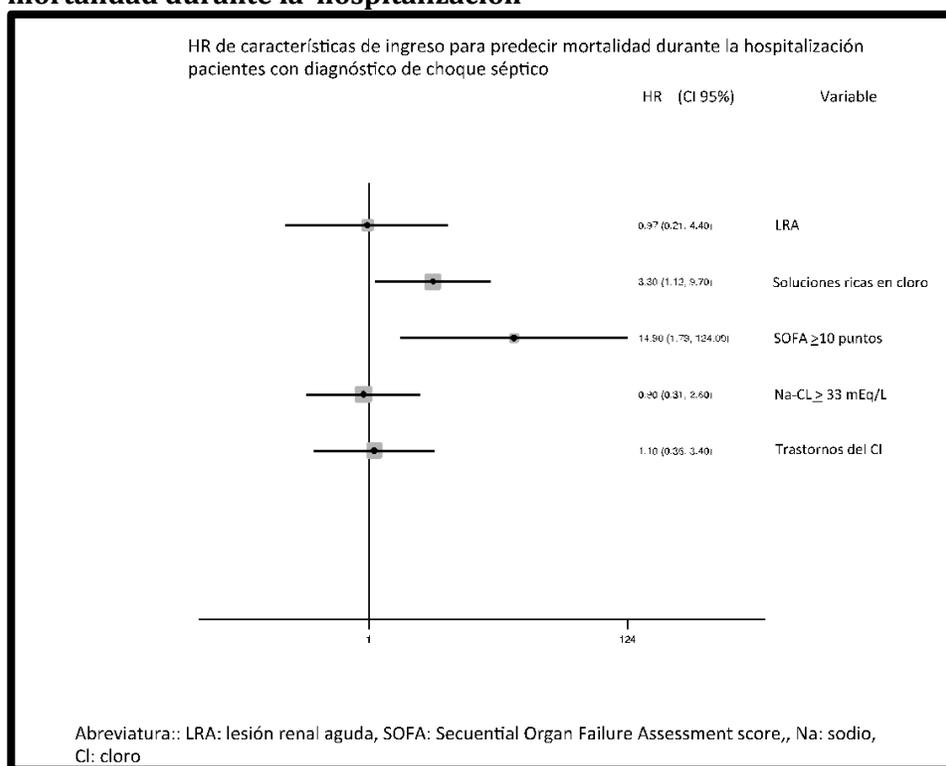


Tabla 2: HR de características de ingreso para predecir mortalidad durante la hospitalización				
	HR	Intervalo de confianza de 95%		<i>p</i>
LRA*	0.97	0.21	4.4	0.970
Soluciones ricas en cloro**	3.3	1.12	9.7	0.030
SOFA $\geq 10$ Puntos*	14.9	1.79	124	0.012
Na-CL $\geq 33$ mEq/L*	0.90	0.31	2.6	0.850
Trastornos del Cl*	1.1	0.36	3.4	0.845

\* Al ingreso  
 \*\*Al momento de la reanimación  
 Abreviatura: HR: Hazard Ratio, LRA: lesión renal aguda, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score, Na: sodio, Cl: cloro

**Gráfico 3: Forest Plot - HR de características de ingreso para predecir mortalidad durante la hospitalización**



Pacientes que fallecieron comparados con supervivientes y pacientes que requirieron terapia de sustitución renal, comparados con los que no la requirieron, tuvieron proporciones similares de trastornos de cloro al ingreso así como cambios similares de cloro sérico a las 72 horas. Así mismo, encontramos mayor mortalidad y requerimiento de terapia de sustitución renal en el grupo que fue reanimado con solución salina, sin que esto lograra significancia estadística (Tabla 3 y 4).

<b>Tabla 3: Trastornos del cloro en base a mortalidad observada</b>			
n=84	Supervivientes n=67	Mortalidad n=17	p
Trastorno del cloro al ingreso	21 (31.3)	7 (41.2)	0.442
Delta cloro a las 72 horas, mediana (IQR)	3 (-1-5)	3 (0-12)	0.428
<i>Solución utilizada en la reanimación inicial</i>			
Rica en cloro	26 (38.8)	11 (64.7)	0.055
Libre de cloro	41 (61.2)	6 (35.3)	
*Datos presentados como n (%), a menos que se especifique de otra forma. Abreviatura: RIQ: rango intercuartil.			

<b>Tabla 4: Trastornos del cloro en base a necesidad de terapia de sustitución renal</b>			
N=84	Sin TSR n=74	Con TSR n=10	p
Trastorno del cloro al ingreso	25 (33)	3 (30)	0.812
Delta cloro a las 72 horas, mediana (IQR)	4 (0-6)	3 (-8-10)	0.489
<i>Solución utilizada en la reanimación inicial</i>			
Rica en cloro	30 (40.5)	7 (70)	0.078
Libre de cloro	44 (59)	3 (30)	
*Datos presentados como n (%), a menos que se especifique de otra forma. Abreviatura: TSR: terapia de sustitución renal, RIQ: rango intercuartil.			

Los datos analizados para evaluar respuesta al tratamiento divididos en buenos desenlaces y malos desenlaces, que al ser analizados comparativamente no fueron estadísticamente significativos en la medición de los riesgos relativos, sin embargo, observamos una tendencia a favorecer a las soluciones restringidas en cloro en todos los desenlaces relacionados con la normalización del estado ácido base y función renal. Los desenlaces para la función renal (excluyendo pacientes que tras 72 horas conservaron el mismo porcentaje de filtrado glomerular) favoreció el grupo de soluciones restringidas en cloro. Al ser analizado de forma categórica con un NNT más pequeño comparado con la probabilidad de presentar empeoramiento (8 vs.11) (tabla 5). Por otro lado, al analizar la TFG de forma lineal ambos grupos mejoraron significativamente la TFG tras 72 horas de tratamiento una delta de la TFG mayor en el grupo de tratamiento -19.22 vs. - 26.79 con un tamaño del efecto leve a moderado (d de cohen= 0.227 y NNT = 6.44) (tabla 6), sin embargo, el grupo de soluciones restringidas en cloro alcanzó valores más altos de TFG a pesar de tener un valor menor al ingreso, aunque esta última comparación de forma aislada no alcanzó la significancia estadística. (66.4±39.9 vs. 68.2 ±31.4, p=0.82) (tabla 7)

**Tabla 5: Respuesta al tratamiento con diversos desenlaces y números necesarios a tratar y números necesarios a dañar.**

	Soluciones ricas en cloro (n=37)	Soluciones restringidas en cloro (n=47)	p	RR (IC95 %)	RRA (%)	RRR (%)	NNT /NND (IC 95%)
Mejor TFG, n (%)	28 (75.7)	41 (87.2)	0.17	1.15 (0.70-3-6.8)	11.6	15.3	8 (3,-20)*
Peor TFG, n (%)	6 (16.2)	3 (6.4)	0.14	0.39 (0.08-1.51)	9.8	60.6	11 (4,-25)

\*Número necesario a dañar.

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, RRA: reducción de riesgo absoluto, RRR: reducción de riesgo relativo, NNT: número necesario a tratar, NND: número necesario a dañar, TFG: tasa de filtrado glomerular.

**Tabla 6 . Diferencias de medias para tasa de filtrado glomerular inicial - 72 horas.**

Medición	Ricas en cloro (n=37)			Restringidas en cloro (n=47)			d	NNT
	Media	SMD	p	Media	SMD	p		
Diferencia de tasa de filtrado glomerular tras 72 horas	-19.22	3.75	<0.001	-26.79	4.01	<0.001	0.277	6.44

Abreviaturas: DE: desviación estándar NNT: número necesario a tratar.  
d: d de Cohen.

**Tabla 7: Medias de TFG basal y a las 72 horas en pacientes que recibieron soluciones ricas o restringidas en cloro**

	Soluciones ricas en cloro (n=37)		Soluciones restringidas en cloro (n=47)		p
	Media	DE	Media	DE	
TFG basal	47.2	27.5	41.4	27.3	0.33
TFG 72h	66.4	39.9	68.2	31.4	0.82

*Desenlaces secundarios.* Se analizó el impacto de los trastornos del cloro en cuanto a los días de estancia intrahospitalaria, requerimiento transfusional y requerimiento de ventilación mecánica invasiva. En ninguno de los anteriores se encontró significancia estadística. De misma forma tampoco existió una diferencia en la tasa de filtración glomerular al ser analizadas por fórmulas estáticas o dinámicas.

El impacto de la solución utilizada para la reanimación inicial ya fueron comentadas en el análisis de mortalidad y en los desenlaces adversos renales que incluyen lesión renal aguda y requerimiento de terapia de sustitución renal.

<b>Tabla 8. Desenlaces secundarios</b>			
	Normocloremia (n = 56)	Trastorno del Cloro (n = 28)	p
Estancia intrahospitalaria en días, mediana (RIQ)	7.5 (6-12)	10.5 (6.5-21)	0.162
Transfusión	19 (33.9)	14 (50)	0.155
Ventilación Mecánica Invasiva	19 (33.9)	15 (53.6)	0.084
Datos n (%) a menos que se especifique de otra forma. ** Definida como cualquier caída en la tasa de filtración glomerular a las 72 horas.			

## Discusión

Desde hace muchos años el uso de soluciones cristaloides para la reanimación de pacientes con estado de choque séptico se ha utilizado de forma aleatoria. En los últimos años, se ha hecho énfasis en la composición de dichas soluciones con el fin de buscar que sean similares al plasma, esto ha llevado a dividir las soluciones cristaloides en balanceadas y no balanceadas. Si bien en los 90's se demostró en estudios en animales los efectos adversos de las soluciones ricas en cloro [17], en años recientes se ha demostrado por medio de estudios observacionales que los trastornos del cloro y el uso de soluciones ricas en cloro se asocian a mayor mortalidad [13-16], incidencia de lesión renal aguda y requerimiento de terapia de sustitución renal [18-22, 26-29]. Con resultados controvertidos en dos estudios clínicos recientes [23,25]. En 2018 se publica el estudio SMART por Semler *et al* donde se estudian a 15,802 pacientes en terapia intensiva, los cuales son aleatorizados para recibir manejo con soluciones balanceadas o no balanceadas con una relación aproximada de 1:1, encontrando de forma estadísticamente significativa menor número de eventos adversos renales y días libres de terapia sustitutiva renal en el grupo que recibió soluciones balanceadas [56]. De forma importante también encontraron una diferencia significativa en términos de mortalidad en el subgrupo de pacientes que había ingresado por diagnóstico de choque séptico, en contra de las soluciones no balanceadas (25.2 vs 29.4%, IC 95% 0.67-0.97, p=0.02) [56]. Estos resultados fueron consistentes con los del estudio SALT-ED que fue llevado de forma concomitante en pacientes no críticos y que no requirieron ingreso en la unidad de terapia intensiva [59].

En nuestro estudio, abordamos el impacto en mortalidad, LRA y requerimiento de TSR, que tienen los trastornos del cloro y el cambio de los niveles de cloro asociados al manejo de pacientes con diagnóstico de choque séptico. Al ingreso la mayor parte de los pacientes se encontraban en estado de normocloremia (66.7%) y los 28

pacientes restantes presentaban un trastorno del cloro (33.3%). De estos últimos solo 3 pacientes ingresaron con hipercloremia (3.5%). No existieron diferencias significativas entre la población que a su ingreso se encontraba en estado de normocloremia contra los que contaban con un trastorno del cloro, a excepción de pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus. Tampoco se encontró una diferencia en la severidad del choque séptico en ambos grupos al ingreso de acuerdo a las escalas de SOFA y APACHE II. Al ingreso los pacientes con trastornos del cloro si presentaron una mayor incidencia de lesión renal aguda (58.9 vs. 85.7%,  $p=0.013$ ). Si bien encontramos que una mayor parte de la población a su ingreso contaba con normocloremia, al analizar el estado ácido-base se pudo encontrar que el valor del nivel sérico de cloro de forma independiente no lo es todo, sino su relación con el nivel sérico de sodio. De tal forma que solo el 16.1% de pacientes en este grupo, no contaban con alteraciones en el estado ácido-base con relación a sus niveles de cloro.

Curiosamente no existió una diferencia en la solución utilizada para la reanimación inicial, de acuerdo al estado de cloremia al ingreso. Esto se debe a que cuando se inicia el reto de volumen aún no se cuenta con resultados de laboratorio, pero a pesar de ello, hay una distribución prácticamente 1:1 entre el tipo de solución utilizada, lo que se traduce como una selección al azar del tipo de solución, sin ningún parámetro objetivo para su elección. Tampoco existió una diferencia en el volumen utilizado en las primeras 3 horas de administración en ambos grupos.

En cuanto a los desenlaces primarios, no encontramos asociación entre trastornos del cloro al ingreso ni con un mayor delta de cloro a las 72 horas, con mayor mortalidad, lesión renal aguda o requerimiento de TSR. Esto se podría explicar por diferentes razones. Primero, al ingreso 25 pacientes con trastorno del cloro presentaban hipocloremia (89%) y solo 3 hipercloremia (11%), cuando la hipercloremia es el estado que se ha asociado a más desenlaces adversos renales. Segundo, en la unidad de terapia intensiva la mayor parte de los pacientes recibieron soluciones balanceadas con lo cual corrigieron la hipocloremia inicial de forma adecuada, lo cual ha demostrado disminuir eventos adversos [15]. A diferencia del estudio SMART donde la mayoría de los pacientes continuaron con la misma solución desde el ingreso hasta el egreso [56].

En cuanto a los objetivos secundarios tampoco se encontró una asociación entre trastornos de cloro al ingreso o del delta de cloro con mayor número de días de estancia hospitalaria, requerimiento transfusional o requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Creemos que el adecuado manejo llevado en la unidad de terapia intensiva, individualizado al estado de cloremia y ácido-base influyó de misma forma. Tampoco encontramos una asociación entre los trastornos de cloro al ingreso con una disminución de la tasa de filtración glomerular, tanto por fórmulas estáticas ni dinámicas para su estimación.

Sin embargo, el tipo de solución utilizada al ingreso si tuvo influencia en la mortalidad. En la comparación de proporciones se muestra tendencia a mayor

cantidad de pacientes que utilizaron soluciones ricas en cloro en el grupo que murió, sin lograr significancia estadística, sin embargo, en el análisis multivariado al agregar el factor tiempo, se mostró que el reanimar con soluciones ricas en cloro predijo mortalidad con un HR de 3.3 (IC 95%, 1.12-9.7,  $p=0.030$ ). En cuanto a lesión renal aguda y requerimiento de terapia de sustitución renal, se pudo observar una tendencia positiva al utilizar soluciones libres de cloro sin alcanzar la significancia estadística, lo cual se atribuye al tamaño de muestra que no fue el suficiente.

## **Conclusiones**

Se trata de un estudio retrospectivo, con un tamaño de población limitado para lograr adecuado poder estadístico. Si bien los trastornos del cloro no mostraron un impacto sobre desenlaces adversos durante la hospitalización de pacientes con choque séptico, esto es atribuible al adecuado manejo que recibieron los pacientes en la unidad de terapia intensiva del hospital, logrando controlar adecuadamente dicha variable. Sin embargo, si logramos identificar que al ingreso de los pacientes con choque séptico, el tipo de solución utilizada para reanimación hídrica inicial se elige de forma al azar, sin individualizarse de acuerdo a las características de los pacientes. No solo eso, sino que el usar soluciones ricas en cloro como la solución salina 0.9% impacta en mayor mortalidad y muestra tendencia a tener mayor número de desenlaces negativos a nivel renal como son la lesión renal aguda y el requerimiento de terapia sustitutiva renal. Con los resultados obtenidos y de acuerdo a los reportes más actuales en la literatura, recomendamos utilizar soluciones restringidas en cloro como la solución Hartman para la reanimación inicial en dichos pacientes. De misma forma, recomendamos continuar con la terapia de líquidos intravenosos individualizada que se realiza actualmente en nuestra unidad de terapia intensiva ya que logran controlar eventos adversos que muestran otros estudios asociados a los trastornos del cloro.

## Bibliografia

1. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Critical Care*. 2010;14(4):226.
2. Berend K, Van Hulsteijn LH, Gans ROB. Chloride: the queen of electrolytes? *Eur J Intern Med*. 2012;23(3):203–11.
3. Langer T, Ferrari M, Zazzeron L, et al. Effects of intravenous solutions on acid-base equilibrium: from crystalloids to colloids and blood components. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014; 46(5): 350–60.
4. Institute of Medicine. 2005. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington, DC: The National Academies Press.
5. Glenn T. Nagami. Hyperchloremia – Why and how. *Nefrologia* 2016;36(4):347–353.
6. Rector FC Jr. Sodium, bicarbonate, and chloride absorption by the proximal tubule. *Am J Physiol*. 1983;244:F461–71.
7. Aronson PS, Giebisch G. Mechanisms of chloride transport in the proximal tubule. *Am J Physiol*. 1997;273:F179–92.
8. Wang T, Egbert AL Jr, Aronson PS, Giebisch G. Effect of metabolic acidosis on NaCl transport in the proximal tubule. *Am J Physiol*. 1998;274:F1015–9.
9. Mount DB. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1974–86.
10. Vallet M, Picard N, Loffing-Cueni D, Fysekidis M, Bloch-Faure M, Deschenes G, et al. Pendrin regulation in mouse kidney primarily is chloride-dependent. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2153–63.
11. Bowers GN Jr, Onoroski M. Hyperchloremia and the incidence of bromism in 1990. *Clin Chem*. 1990;36:1399–403.
12. Fischman RA, Fairclough GF, Cheigh JS. Iodide and negative anion gap. *N Engl J Med*. 1978;298:1035–6.
13. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med*. 2015; 43(9):1938–44.

14. Lee JY, Hong TH, Lee KW, Jung MJ, Lee JG, Lee SH. Hyperchloremia is associated with 30-day mortality in major trauma patients: a retrospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24:117.
15. Oh HJ, Kim SJ, Kim YC, et al. An increased chloride level in hypochloremia is associated with decreased mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Sci Rep.* 2017;7:15883.
16. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Cheng Z, Qian Q (2017) Chloride alterations in hospitalized patients: Prevalence and outcome significance. *PLoS ONE* 12(3): e0174430.
17. Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension* 1998; **32**: 1066 – 1070.
18. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256: 18 – 24.
19. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *JAMA.*2012;308(15):1566–1572.
20. Zhang Z, Xu X, Fan H, Li D, Deng H. Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients. *BMC Nephrology.* 2013;14:235. doi:10.1186/1471-2369-14-235.
21. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg.* 2015; 102(1):24–36.
22. Yunos, N. M., Bellomo, R., Taylor, D. M., Judkins, S., Kerr, F., Sutcliffe, H., Hegarty, C. and Bailey, M. Renal effects of an emergency department chloride-restrictive intravenous fluid strategy in patients admitted to hospital for more than 48 hours. *Emerg Med Australas.* 2017, 29: 643–649.
23. Semler MW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 May 15;195(10):1362-1372.
24. Serpa Neto A, Martin Loeches I, Klanderma RB, et al. Balanced versus isotonic saline resuscitation—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in operation rooms and intensive care units. *Ann Transl Med.* 2017;5(16):323.

25. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrkens J, Myburgh J, Psirides A, Reddy S, Bellomo R, . Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care UnitThe SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701–1710.
26. Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care*. 2016; 20(1):315.
27. Yessayan L, Neyra JA, Canepa-Escaro F, et al. Effect of hyperchloremia on acute kidney injury in critically ill septic patients: a retrospective cohort study. *BMC Nephrology*. 2017;18:346.
28. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, Fishman EK, Toerper MF, Rothman RE, Klein EY. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Ann Emerg Med*. 2017 May;69(5):577-586.
29. Oh HJ, *et al*. Baseline Chloride Levels are Associated with the Incidence of Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *Sci Rep*. 2017; 7: 17431.
30. David A. Stewart Acid-Base: A Simplified Bedside Approach. *Anesthesia & Analgesia*: August 2016 - Volume 123 - Issue 2 - p 511–515
31. Seifter JL. Integration of Acid–Base and Electrolyte Disorders. *N Engl J Med* 2014; 371:1821-31.
32. Nagaoka D, Nassar AP Junior, Maciel AT, Taniguchi LU, Noritomi DT, Azevedo LC, et al. 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. *J Crit Care*, 2010; 25(3):525–31.
33. Mallat J, Barrailler S, Lemyze M, Pepy F, Gasan G, Tronchon L, et al. Use of sodium-chloride difference and corrected anion gap as surrogates of Stewart variables in critically ill patients. *PloS one*. 2013; 8(2): e56635.
34. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kot s K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, Schroeder ME, Marshall JC, Vincent JL, Intensive Care Over Nations I. Higher uid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large inter- national audit. *Crit Care Med*. 2017;45(3):386–94.
35. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Annals of Intensive Care*. 2018;8:66. doi:10.1186/s13613-018-0402.

36. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glyco- calyx model of transvascular uid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous uid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):384–94.
37. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across nonfenestrated rat microvessels. *J Physiol* 2004; 557: 889 –907
38. Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* 2004; 557: 704
39. Zhang X, Adamson RH, Curry FE, Weinbaum S. Transient regulation of transport by pericytes in venular microvessels via trapped microdomains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:1374 – 1379.
40. Pang Z, Tarbell JM. In vitro study of Starling’s hypothesis in a cultured monolayer of bovine aortic endothelial cells. *J Vasc Res* 2003;40:351–358.
41. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 198–210
42. Mortimer PS, Levick JR. Chronic peripheral oedema: the critical role of the lymphatic system. *Clin Med* 2004;4:448–453.
43. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993;73:1–78.
44. Clough G. Relationship between microvascular permeability and ultrastructure. *Prog Biophys Mol Biol* 1991; 55: 47 –69.
45. Berg S, Engman A, Hesselvik JF, Laurent TC. Crystalloid infusion increases plasma hyaluronan. *Crit Care Med* 1994; 22: 1563–7
46. Berg S, Golster M, Lisander B. Albumin extravasation and tissue washout of hyaluronan after plasma volume expansion with crystalloid or hypooncotic colloid solutions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 166–72
47. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelsson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock* 2008; 30: 623–7.
48. Steppan J, Hofer S, Funke B, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalix. *J Surg Res* 2011; 165: 136 –41

49. Rehm M, Bruegger D, Christ F, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation* 2007; 116: 1896–906
50. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg* 2011; 254: 194–200
51. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1127–32
52. Langer T, Santini A, Scotti E, Van Regenmortel N, Malbrain ML, Caironi P. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47 Spec No:s78-88.
53. Guidet B, Soni N, Rocca GD, et al. A balanced view of balanced solutions. *Critical Care.* 2010;14(5):325.
54. Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Critical Care.* 2015;19(1):334.
55. Van Regenmortel N, De Weerd T, Van Craenenbroeck AH, Roelant E, Verbrugghe W, Dams K, Malbrain M, Van den Wyngaert T, Jorens PG. Effect of isotonic versus hypotonic maintenance fluid therapy on urine output, fluid balance, and electrolyte homeostasis: a crossover study in fasting adult volunteers. *Br J Anaesth.* 2017;118:892–900.
56. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, Stollings JL, Kumar AB, Hughes CG, Hernandez A, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):829–39.
57. Lobo DN, Stanga Z, Simpson JA, Anderson JA, Rowlands BJ, Allison SP. Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5% (w/v) dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond).* 2001;101(2):173–9.
58. Furukawa, T. A., & Leucht, S. (2011). How to obtain NNT from Cohen's d: comparison of two methods. *PloS one*, 6, e19070.
59. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378:819-28.

## Anexo 1. Formatos de captura de información

### Impacto de los trastornos del cloro y delta de cloro durante las primeras 72 horas de manejo en pacientes con choque séptico

#### Características generales de los pacientes

##### Datos generales

ID: \_\_\_\_\_ Ingreso: \_\_\_\_\_ Egreso: \_\_\_\_\_ Días estancia: \_\_\_\_\_  
 Género(M,F): \_\_\_\_\_ Edad(años): \_\_\_\_\_ Talla(m): \_\_\_\_\_ Peso(kg): \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

##### Comorbilidades:

DM  HAS  ICC  ERC 1-4  ERC 5  Cirrosis  EPOC  ISE  ISF  NS  NH

##### Medicamentos:

Diuréticos  Antagonistas aldosterona  Antibióticos  Quimioterapia  AINE's  Esteroides

##### Etiología de choque séptico:

Pulmonar  Urinario  Gastrointestinal  Abdominal  Endocarditis  Asociado a catéter  Neurológico   
 Tejidos blandos/Herida quirúrgica  **Sitio de infección:** Comunidad  Intrahospitalario

AINE's: Antiinflamatorios no esteroideos; DM: Diabetes Mellitus; ERC: Enfermedad Renal Crónica; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica; ICC: Insuficiencia cardiaca crónica; ISE: inmunosupresión por enfermedad; ISF: inmunosupresión por fármacos; NH: Neoplasia Hematológica; NS: Neoplasia Sólida.

#### Condiciones del paciente al ingreso

Niveles cloro: \_\_\_\_\_ mEq/L Hipocloremia  Normocloremia  Hipercloremia

##### Función Renal:

Cr ingreso: \_\_\_\_\_ mg/dl Cr basal \_\_\_\_\_ mg/dl BUN \_\_\_\_\_ mg/dl FeNa \_\_\_\_\_ % FeBUN \_\_\_\_\_ %  
 CKD-EPI \_\_\_\_\_ ml/min/1.73m<sup>2</sup> MDRD \_\_\_\_\_ ml/min/1.73m<sup>2</sup> LRA  KDIGO \_\_\_\_\_ TSR al ingreso

##### Estado ácido-base:

Dif<sub>so-tl</sub>  \_\_\_\_\_ Relación Cl:Na \_\_\_\_\_ Acidosis hiperclorémica  Alcalosis hipoclorémica  Mixto

##### Gravedad Sepsis:

SOFA: \_\_\_\_\_ APACHE II: \_\_\_\_\_ SAPS III: \_\_\_\_\_ LVIS: \_\_\_\_\_ LOV: \_\_\_\_\_ Lactato: \_\_\_\_\_

##### Soluciones:

Ricas en cloro (SS0.9%)  Restringidas en cloro: SH  25HCO<sub>3</sub>  77HCO<sub>3</sub>  154 HCO<sub>3</sub>   
 Volumen primeras 3 horas: \_\_\_\_\_ ml

HCO<sub>3</sub>: bicarbonato; SH: Solución Hartman; SS0.9%: Solución salina al 0.9%; TSR: Terapia Sustitutiva Renal

#### Condiciones del paciente a las 72 horas

Niveles cloro: Actuales \_\_\_\_\_ mEq/L Pico \_\_\_\_\_ mEq/L Promedio \_\_\_\_\_ mEq/L  $\Delta[Cl^-]$ : \_\_\_\_\_ mEq/L  
 Hipocloremia  Normocloremia  Hipercloremia

##### Función Renal:

Cr ingreso: \_\_\_\_\_ mg/dl Cr basal \_\_\_\_\_ mg/dl BUN \_\_\_\_\_ mg/dl FeNa \_\_\_\_\_ % FeBUN \_\_\_\_\_ %  
 CKD-EPI \_\_\_\_\_ ml/min/1.73m<sup>2</sup> MDRD \_\_\_\_\_ ml/min/1.73m<sup>2</sup> KeGFR \_\_\_\_\_ ml/min/1.73m<sup>2</sup> LRA  KDIGO \_\_\_\_\_ TSR

##### Estado ácido-base:

Dif<sub>so-tl</sub>  \_\_\_\_\_ Relación Cl:Na \_\_\_\_\_ Acidosis hiperclorémica  Alcalosis hipoclorémica  Mixto

##### Gravedad Sepsis:

SOFA: \_\_\_\_\_ APACHE II: \_\_\_\_\_ SAPS III: \_\_\_\_\_ LVIS: \_\_\_\_\_ LOV: \_\_\_\_\_ Lactato: \_\_\_\_\_

##### Soluciones:

Ricas en cloro (SS0.9%)  Restringidas en cloro: SH  25HCO<sub>3</sub>  77HCO<sub>3</sub>  154 HCO<sub>3</sub>   
 Volumen ricas en cloro: \_\_\_\_\_ ml Volumen restringidas en cloro: \_\_\_\_\_ ml

**Otros:** VMi  Transfusiones  Aminas  ↑PCR  ↑PCT  ↑Leucos  EIH<sub>INT</sub> \_\_\_\_\_ días EIH<sub>TOTAL</sub> \_\_\_\_\_ días

EIH: Estancia intrahospitalaria; HCO<sub>3</sub>: bicarbonato; SH: Solución Hartman; SS0.9%: Solución salina al 0.9%; TSR: Terapia Sustitutiva Renal