



Colombian Journal of Anesthesiology

Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

Wolters Kluwer

Hipercloremia y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos

Mortality and hyperchloremia in the intensive care unit

Ronald Antonio Medina-Lombo^{a,b}, Víctor Leonardo Sánchez-García^b, Luisa Fernanda Gómez-Gómez^{b,c}, Silvio Andrés Vidal-Bonilla^d, Juan José Castro-Castro^d, Guillermo Sánchez-Vanegas^c

^a Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital Infantil San José. Bogotá, Colombia

^b Especialización Epidemiología Clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Bogotá, Colombia

^c Residente de Anestesiología y Reanimación Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital de San José. Bogotá, Colombia

^d Residente Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital Infantil San José. Bogotá, Colombia.

Palabras clave: Mortalidad, Cuidados intensivos, Medicamentos Hemoderivados, Hipovolemia, Enfermedades Renales

Keywords: Mortality, Critical Care, Blood-Derivative Drugs, Hypovolemia, Kidney Diseases

Resumen

Introducción: La administración de líquidos endovenosos es de los actos que con mayor frecuencia se realizan en el cuidado de los pacientes críticamente enfermos, dado que gran parte de los mismos cursan con choque o hipotensión de cualquier causa, ésta se realiza de forma agresiva y rápida, dicha administración puede conllevar a eventos desfavorables como la falla renal aguda y alteraciones hidroelectrolíticas que están altamente relacionadas con desenlaces fatales.

Objetivos: Establecer la asociación entre hipercloremia y mortalidad en los pacientes hospitalizados en cuidados intensivos del hospital Universitario de San José entre agosto de 2013 y enero de 2017, así como sus características demográficas,

incidencia de anormalidades del cloro y su asociación con falla renal.

Métodos: Estudio analítico de cohortes retrospectiva, en la Unidad de Cuidados intensivos (UCI) adultos del Hospital Universitario de San José, en el período comprendido entre el 1 de agosto de 2013 y el 31 de enero de 2017.

Resultados: Fueron evaluados 839 pacientes, 210 expuestos y 629 no expuestos. El riesgo relativo para muerte en los que desarrollaron hipercloremia fue 3.12 (IC95% 2.16–4.49) ($p < 0.001$). En el análisis multivariado se obtuvo un HR de 2.31 (IC95% 1.47–3.63) ajustado por las variables de edad, sexo, APACHE II al ingreso, sepsis, estado neurocrítico y desarrollo de falla renal.

Conclusiones: La hipercloremia es un evento frecuente durante la atención de los pacientes en la unidad de cuidados

Cómo citar este artículo: Medina-Lombo RA, Sánchez-García VL, Gómez-Gómez LF, Vidal-Bonilla SA, Castro-Castro JJ, Sánchez-Vanegas G. Hipercloremia y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Rev Colomb Anestesiología. 2018;46:218–223.

Read the English version of this article at: <http://links.lww.com/RCA/A136>.

Copyright © 2018 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: Hospital Infantil San José, Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Tercer Piso. Carrera 52 No. 67A 71. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: medinaronald2017@gmail.com

Rev Colomb Anestesiología (2018) 46:3

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000069>

intensivos; puede actuar como una variable independiente de mortalidad en los pacientes críticos.

Abstract

Introduction: Administering intravenous fluids is one of the most frequent practices in the care of critically ill patients, since most of them present shock or hypotension from any cause. The rapid and aggressive administration of these fluids may lead to adverse results, including acute renal failure and hydroelectrolytic disorders which are highly associated with fatal outcomes.

Objectives: To establish the association between hyperchloremia and mortality in patients admitted to the ICU of Hospital Universitario de San José between August 2013 and January 2017, in addition to their demographic characteristics, the incidence of chloride abnormalities, and its association to renal failure.

Methods: Analytic retrospective cohort study in the adult Intensive Care Unit (ICU) at the Hospital Universitario de San José from August 1st, 2013 through January 31st, 2017.

Results: A total of 839 patients were evaluated, 210 exposed and 629 not exposed. The relative risk of death for those who developed hyperchloremia was 3.12 (95% CI 2.16–4.49) ($p < 0.001$). The multivariate analysis generated an hazard ratio of 2.31 (95% CI 1.47–3.63) adjusted for age, sex, APACHE II at admission, sepsis, neurocritical state, and development of renal failure.

Conclusions: hyperchloremia is a frequent event in patients in the intensive care unit; it may act as an independent variable for mortality in critical patients.

Introducción

A principios del siglo pasado la administración de hemoderivados era la opción más usada para la restitución de volumen en los estados de hipovolemia en los enfermos en condición crítica, ya que no se contaba con otras opciones, posteriormente con la aparición del lactato de ringer, y la subsiguiente fabricación de otras soluciones cristaloideas, estas hicieron carrera reemplazando los hemoderivados en el tratamiento de la hipovolemia, convirtiéndolas en herramientas fundamentales a la hora de la reanimación y el mantenimiento de la perfusión de múltiples enfermos, en especial en salas de cirugía, unidades de terapia intensiva, salas de urgencias y atención pre hospitalaria.

Con el paso de los años se recopiló mayor experiencia con el uso de estos fármacos, permitiendo establecer sus beneficios al igual que algunos efectos colaterales, relacionados con su volumen, composición química y propiedades osmolares; entre las más frecuentemente descritas están la sobrecarga cardiovascular por volumetría (edema pulmonar, edema periférico), los fenómenos de dilución de proteínas (factores de coagulación, albúmina), los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido base (hipernatremia, hipercloremia).^{1,2} Estudios secundarios nacionales atribuyen la disminución del pH y el aumento de los niveles del cloro a la solución salina

normal, este nuevo conocimiento generó modificaciones de este líquido,³ dando como resultado un conjunto de nuevas posibilidades, incluyendo diferentes características osmolares, composiciones iónicas, mezclas con coloides, cada uno con intenciones dirigidas a condiciones patológicas puntuales con resultados variables^{4,5} al igual que atenuar potenciales eventos adversos.

Si bien en décadas previas se había considerado a los trastornos de este ion, en especial la hipercloremia, como un testigo inocente en medio del sin fin de situaciones entrópicas en un individuo en condición de enfermedad crítica, estudios recientes en modelos animales han planteado que la hipercloremia se asocia a alteraciones de la reología local, inmunoparálisis, trastornos de la coagulación, y disfunción pulmonar.⁶ Publicaciones de los últimos 10 años tales como las de Méndez y Cetina^{7,8} permiten considerar que tal vez la hipercloremia *per se* pueda tener impacto en el desenlace final de estos enfermos, tales como la falla renal, estancia hospitalaria o mortalidad; esta última hasta ahora subestimada, considerando que los puntajes de más uso en la aproximación a la severidad y pronóstico, no tienen en cuenta este ion. Escalas usadas en la aproximación de severidad y pronóstico no tienen en cuenta el cloro (APACHE, SOFA, SOFA rápido), lo que da una idea del puesto relegado que clásicamente ha tenido este electrolito en el enfoque del enfermo crítico; por lo que estudios como el de Cetina,⁷ reportan un aumento del riesgo relativo de 1.88 (IC 95% 1.41–2.51) como medida de asociación entre hipercloremia y muerte comparado con grupo de no hipercloremia.

Basados en la problemática descrita, se planteó la presente investigación con el objetivo de establecer la incidencia de mortalidad y de falla renal asociadas a niveles elevados del cloro en una Unidad de Cuidado Intensivo de un hospital universitario de tercer nivel en Bogotá-Colombia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico de cohortes retrospectiva, en la Unidad de Cuidado intensivo (UCI) de adultos del Hospital Universitario de San José, en el período comprendido entre el 1 de agosto de 2013 y el 31 de enero de 2017.

Los pacientes se reclutaron mediante un muestreo secuencial por conveniencia, incluyendo los sujetos adultos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con un valor de cloro menor a 107 meq/Lt. De este grupo fueron excluidos pacientes que cumplieran con alguno de los siguientes criterios: provenir de otra unidad de cuidado intensivo, recibir terapia dialítica, haber requerido plasmáferesis, valor de creatinina al ingreso mayor a 1,3 mg/dL, registros clínicos incompletos para las variables o desenlaces de interés, y una estancia menor a 48 horas.

Utilizando el software TAMAMU®, el tamaño de muestra se calculó empleando la fórmula del arcoseno, que permite conocer la diferencia de dos proporciones en

estudios de cohorte. Dada la gran variabilidad encontrada en la literatura en cuánto a los riesgos de muerte y falla renal, se decidió realizar una prueba piloto para obtener los supuestos. Para el desenlace muerte se utilizó una incidencia en expuestos del 21% y en no expuestos del 10%, obteniendo un tamaño de muestra de 330. En cuanto al desenlace falla renal se usó una incidencia en expuestos del 10% y en no expuestos del 5%, con un tamaño de 848 pacientes, en ambos casos se definió un valor alfa del 5% y una potencia del 80%, dado que el tamaño de muestra del segundo desenlace incluye al primero, se buscó dicho número de participantes. Además, se ajustó por pérdidas del 10% para un tamaño final de 932 sujetos.

La hipercloremia fue considerada como el factor que determinó el estatus de exposición, para lo cual se hizo el siguiente procedimiento: los pacientes ingresaron al estudio cumpliendo con el criterio de un valor de cloro inferior a 107 meq/Lt. Si durante la estancia se documentó un valor de cloro mayor o igual a 107 meq/Lt el paciente ingresó a la cohorte expuesta, mientras que el resto de los sujetos en seguimiento fueron considerados miembros de la cohorte no expuesta. El desenlace principal fue el tiempo a la muerte por cualquier causa, y se evaluó como desenlace secundario la incidencia de falla renal.

Durante su estancia en la UCI, se realiza diariamente seguimiento clínico y pruebas de laboratorio, dicha información es registrada en el aplicativo *Vesalius*®, de allí se extrajo la información para construir la base de datos. Para verificar la calidad de la información se tomó una muestra del 10% de los registros, la cual fue confrontada directamente con la historia clínica, de la cual no se documentaron errores en la base de datos, garantizando la integridad y validez de la información.

Se consideraron como variables de confusión para incluir en el modelo multivariado, la presencia de sepsis, disnatremia, estado neurocrítico, puntaje APACHE II y el desarrollo de falla renal. Se definió como sepsis aquellos pacientes que ingresaron con diagnóstico de choque séptico y sepsis severa; neurocrítico era todo aquel paciente con diagnóstico principal de patología neurológica al ingreso; la disnatremia corresponde a niveles de sodio menores a 132 o mayores a 145 meq/Lt; APACHE II definido como el puntaje de APACHE II al ingreso; y falla renal definida como una elevación de la creatinina durante el seguimiento en UCI que supere 1.3 mg/dL.

Para el análisis se emplearon frecuencias absolutas y relativas en la descripción de las variables cualitativas; en el caso de las variables numéricas, se utilizaron estadísticos descriptivos de tendencia central y de dispersión. Se calculó la incidencia acumulada de hipercloremia para toda la cohorte, la incidencia acumulada de falla renal y la incidencia de mortalidad entre los expuestos y los no expuestos; basados en estos resultados se calculó el riesgo relativo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Para el desenlace de mortalidad se calculó la tasa de incidencia de los expuestos y los no expuestos, posteriormente se estimó la razón de tasas de incidencia (RTI)

con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Para la evaluación de asociación o independencia se utilizó la prueba de Ji-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher según estuviera indicado. Se estimó la función de sobrevivencia para el desenlace tiempo hasta la muerte mediante el método de Kaplan-Meier, las curvas se compararon utilizando la prueba de rango logarítmico. Para el análisis multivariado se utilizó la técnica de riesgos proporcionales de Cox para el desenlace tiempo a la muerte; se incluyeron en el modelo las variables con relevancia desde el punto de vista clínico que cumplieron con los supuestos de proporcionalidad. Para el contraste de hipótesis se definió un valor alfa de 0,05. Todos los análisis se realizaron en el software STATA 14®. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y fue clasificado según la Resolución 008430, como investigación sin riesgo.

Resultados

Fueron evaluados 2273 pacientes, de los cuales fueron elegibles 839. De este grupo, 210 fueron clasificados como expuestos y 629 como no expuestos, La totalidad de los elegibles completaron el seguimiento para el análisis. No hubo pérdidas en el seguimiento, las características generales de la población se muestran en la [Tabla 1](#). Sólo se encontraron diferencias significativas entre los grupos para los parámetros de sepsis y disnatremia con un valor p de 0.003 y $p < 0.001$ respectivamente.

La incidencia acumulada de hipercloremia y falla renal en toda la población del estudio fue del 25.03% y el 28.4% respectivamente; la incidencia acumulada de muerte en la cohorte expuesta fue de 23.8% vs 7.6% en la cohorte no expuesta, con un riesgo relativo (RR) de 3.12 (IC95% 2.16–4.49) y una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). La incidencia acumulada de falla renal fue de 41.9% en la cohorte expuesta y de 23.8% en la cohorte no expuesta, con un RR de 1.76 con un IC95% 1.42 a 2.17 ($p < 0.001$).

La tasa de incidencia de muerte en el grupo de hipercloremia fue de 3.76×100 vs 1.2×100 días paciente, con una razón de tasa de incidencia de 3.18 con un IC95% 2.1 a 4.83, $p < 0.001$. En la [Figura 1](#) se observan las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa. (Ver [Tabla 2](#)).

En el análisis multivariado se obtuvo un riesgo relativo de 2.28 (IC95% 1.45 - 3.56) para el desenlace tiempo a la muerte, ajustado por las variables de edad, sexo, APACHE II al ingreso, sepsis, estado neurocrítico, disnatremia y desarrollo de falla renal. Las variables APACHE II y edad, ingresaron al modelo de forma independiente como variables continuas y discretas, para dicotomizar las variables se realizó una curva ROC con el desenlace mortalidad y se escogió el punto de corte que ofreciera la mejor relación sensibilidad/especificidad, encontrando un valor de 9 y 55 años para el APACHE II y la edad, respectivamente. En el modelo definitivo, se utilizó el APACHE II y la edad en forma dicotómica ya que fueron las

Tabla 1. Características basales de la población

	Hipercloremia (n=210)	Sin hipercloremia (n=629)	Población total (n=839)
Edad mediana (RIC)	61 (47-70)	58 (40-70)	58 (40-70)
Género			
Masculino n (%)	104 (49.5)	323 (51.3)	427 (50.89)
Femenino n (%)	106 (50.5)	306 (48.7)	412 (50.89)
Tiempo de estancia mediana (RIC)	8 (5-14)	6 (4-9)	6 (4-10)
APACHE II al ingreso mediana (RIC)	6 (3-11)	6 (3-10)	6 (3-10)
Sepsis n (%)	69 (32.9)	142 (22.6)	211 (25.15)
Neurocrítico n (%)	46 (21.9)	124 (19.7)	170 (20.26)
Disnatremia n (%)	91 (43.3)	141 (22.4)	232 (27.65)

RIC=rango intercuartílico.

Fuente: Autores.

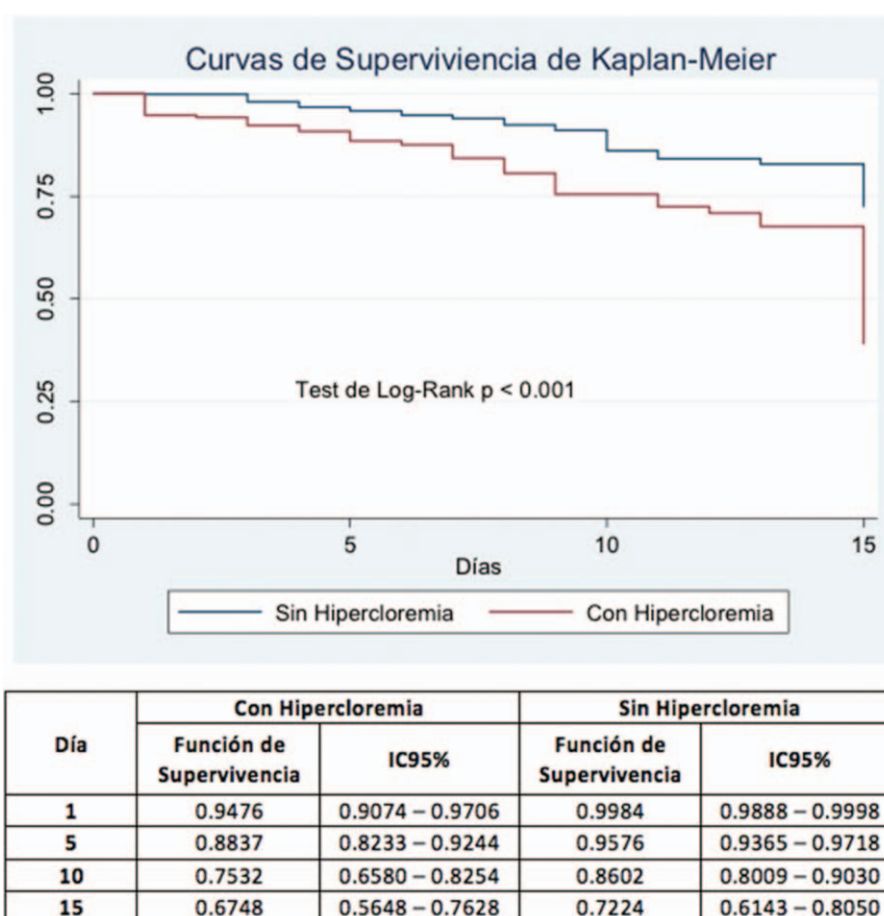


Figura 1. Curvas de Supervivencia de Kaplan Meier para el desenlace tiempo a la muerte.

Fuente: Autores.

Tabla 2. Riesgo relativo y razón de tasas de incidencia para el desenlace de muerte

Incidencia en la población total	11.7%
Incidencia en expuestos	23.8%
Incidencia en no expuestos	7.6%
Riesgo relativo	3.12 (IC95% 2.17–4.49)
Tasa incidencia en expuestos	3.76 × 100 días paciente
Tasa incidencia en no expuestos	1.18 × 100 días paciente
Razón de tasas de incidencia	3.18 (IC95% 2.09–4.83)

Fuente: Autores.

que mejor ajustaron al modelo. Se verificó el supuesto de proporcionalidad para cada una de las variables incluidas (ver [Tabla 3](#)).

Discusión

El desarrollo de hipercloruremia durante la estancia en UCI es un evento frecuente y se asocia a mortalidad, aumentando un poco más de dos veces con respecto a los que no la desarrollan. Dicha asociación se mantiene cuando se ajusta por la gravedad al ingreso a la UCI, la edad, el desarrollo de falla renal, disnatremia, la presencia de sepsis o la condición de neurocrítico.

La selección de pacientes con niveles de cloro al ingreso en rangos normales, trata de controlar el impacto de la reanimación volumétrica que pueda influenciar la cantidad absoluta o concentración de electrolitos en plasma (los cuales son difíciles de reconstruir en una mirada retrospectiva), convirtiéndose en un factor de confusión

Tabla 3. Modelo de Regresión de Cox para el desenlace tiempo a la muerte

	Hazard Ratio	IC95%	P
Hipercloruremia	2.28	1.45–3.56	0.000
Edad	1.72	1.05–2.82	0.033
Sexo	0.99	0.66–1.48	0.95
Falla renal	2.03	1.3–3.16	0.002
Estado Neurocrítico	1.42	0.89–2.28	0.144
Sepsis	0.76	0.48–1.19	0.229
APACHE II	1.53	1.02–2.3	0.04
Disnatremia	0.88	0.57–1.36	0.571

p del modelo < 0.001.

Fuente: Autores.

ya que los pacientes con mayor grado de severidad pudieran haber recibido mayor volumen de cristaloideos dado que reciben una reanimación más agresiva.

En la presente cohorte evaluada, la frecuencia de la alteración en el cloro, se presentó cercana al 25%, con un valor que se aproxima al descrito por Neyra y Lee,^{9,10} pero con una cifra muy por debajo de los trabajos de Aguilar, Boniatti, y Van Regenmortel.^{7,11,12} Adicional a este hallazgo se encontraron similitudes con el trabajo de Lee, en el cual también parten de la normocloremia en pacientes con politraumatismo, con un período de seguimiento a 30 días, considerando hipercloruremia como niveles de cloro mayores a 110 meq/L; dicho grupo halló en su regresión logística multivariada un OR de 1.075 (IC 95% 1.027–1.169) por cada 1mmol/dl de aumento de cloro desde el ingreso, mencionando el déficit de base, el uso de vasopresor y la falla renal como factores de riesgo independientes de mortalidad a 30 días. Contrastado con la actual cohorte, que incluye todas las patologías de una UCI polivalente con seguimiento a 15 días, comparten el concepto del desarrollo de la hipercloruremia en la UCI como factor de riesgo independiente para mortalidad.

Boniatti desarrolla una cohorte retrospectiva en UCI polivalente brasileña en la cual intenta demostrar relación de mortalidad y trastornos del equilibrio ácido base; para este fin propone un modelo pronóstico/diagnóstico expresado en una curva ROC. A diferencia de este estudio, los enfermos incluidos ingresaron a la cohorte disclorémicos, y se generó un modelo de regresión logística que pudiera predecir mortalidad en estos pacientes; si bien demuestra que la diferencia de iones fuertes no representa un factor de riesgo, la hipercloruremia en el análisis bivariado, si muestra un OR de 1.065 (IC 95% 1.015 - 1.118), aunque el límite inferior del intervalo de confianza está cercano al 1.

Van Regenmortel desarrolla una gran cohorte retrospectiva reclutando 6480 pacientes (quirúrgicos y médicos), con los mismos puntos de corte para definir hipercloruremia que en el estudio actual (107 meq/L); además clasificó entre 107 meq/L y 110 meq/L a la hipercloruremia moderada y mayor a 110 meq/L a la severa. En su regresión logística hubo un OR de 1.46 (IC 95% 1.14–1.96) para mortalidad entre los pacientes que desarrollan hipercloruremia severa comparado con los normoclorémicos.

Neyra desarrolla un estudio similar en pacientes sépticos permitiendo que a la cohorte ingresaran pacientes con hipercloruremia, considerando como factor de riesgo para mortalidad el incremento del cloro a las 72 horas, hallando un OR de 1.37 (IC 95% 1.11–1.69), por cada incremento de 5 meq/L con respecto al ingreso.

Los resultados parecen demostrar que la hipercloruremia está relacionada con la severidad en la enfermedad, especialmente en el caso de sepsis, falla renal y disnatremia. El significado clínico de la elevación del cloro ha sido objeto de controversia en los trabajos previos.

Las consideraciones que se describieron previamente, acerca del momento en que se identifica la anormalidad y

la dificultad en estandarizar las condiciones que pueden actuar como factores independientes para el desarrollo de mortalidad, en especial las relacionadas con las fases iniciales de la reanimación, son un común denominador en diferentes trabajos retrospectivos mencionados, al igual que en el actual.

El estudio tiene varias limitaciones; dado el carácter retrospectivo no podemos evaluar el impacto de la reanimación hídrica inicial del paciente, así como del tipo de solución utilizada lo cual puede influir tanto en el desarrollo de hipercloremia como en el desenlace de mortalidad, sin embargo, la exclusión de los pacientes con hipercloremia al ingreso, así como los que estuvieron menos de 48 horas en la UCI puede ayudar a disminuir su impacto en los resultados.

A pesar de no haber completado el tamaño de muestra propuesto, lo que inicialmente podría considerarse como limitación, no hubo pérdidas durante el seguimiento, y ya que se tenía un margen del 10%, no se compromete la potencia del estudio.

El estudio se desarrolló en un solo centro lo que puede limitar la validez externa de los hallazgos, no obstante, el hecho de que se haya desarrollado en una UCI polivalente y la gran cantidad de pacientes favorecen la generalización de las conclusiones.

Conclusiones

Luego de evaluar los resultados del presente trabajo al igual que la comparación con otros nos permite considerar, 1) la preocupación por el entendimiento del impacto en desenlaces negativos de los trastornos del cloro está en crecimiento, 2) parece existir asociación entre disturbios del cloro y desenlaces negativos especialmente en muerte en el ámbito de cuidado intensivo, 3) podría teorizar la necesidad de racionalizar el uso de soluciones con componentes de electrolitos distantes a las fisiológicas, y 4) la presencia o el desarrollo de hipercloremia como un factor pronóstico aún no tenido en cuenta en el abordaje de la severidad del paciente crítico.

La elevación de los niveles de cloro podrían actuar como una variable independiente de mortalidad en los pacientes críticos, la fuerza de la asociación se considera que debe ser confirmada mediante un seguimiento prospectivo en el cual el control del tiempo de reanimación, la infección por gérmenes resistentes, y la morbilidad puedan ser analizadas como variables independientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Agradecimientos

Al programa de Epidemiología Clínica de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud por su apoyo durante todo el proceso de investigación.

Al doctor Cesar Orlando Enciso Olivera por sus valiosos aportes durante el desarrollo de este trabajo.

Al doctor Mario Gómez, profesor de cuidado intensivo, por su aporte brindado como integrante del grupo CIMCA.

Financiación

No hubo financiación alguna a este proyecto.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Referencias

1. Brummel-Ziedins K, Whelihan MF, Ziedins EG, Mann KG. The resuscitative fluid you choose may potentiate bleeding. *J Trauma* 2006;61 6:1350-1358.
2. 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.
3. Trujillo-Zea JA, Aristizábal-Henao N, Fonseca-Ruiz N. Lactato de Ringer versus solución salina normal para trasplante renal. Revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Colomb Anestesiología* 2015;43 3:194-203.
4. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 2002;30 2:300-305.
5. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004;32 5:1120-1124.
6. Levi M, Jonge E. Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2007;33 8:810-815.
7. Aguilar Arzápalo MF, Escalante Castillo A, Góngora Mukul JJ, López Avendaño VG, Cetina Cámara MA, Magdaleno Lara GA. Asociación de los niveles elevados de cloro plasmático, en la gravedad y mortalidad de pacientes adultos en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2015;29:13-21.
8. Soto Torres AF, Cedillo Torres H, Fortuna Custodio JA, Fierro Flores LL, Rivera Marchena JR, Méndez Martínez MA. Acidosis hiperclorémica asociada a reanimación hídrica con cristaloides: Evaluación mediante un modelo matemático a su ingreso a UCI. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2010;24 4:167-172.
9. 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 9:1938-1944.
10. 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 1:117.
11. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care* 2011;26 2:175-179.
12. Van Regenmortel N, Verbrugghe W, Van den Wyngaert T, Jorens PG. Impact of chloride and strong ion difference on ICU and hospital mortality in a mixed intensive care population. *Ann Intensive Care* 2016;6 1:91.