



ORIGINAL

Efecto de la infusión de lactato de sodio 0,5 molar sobre el medio interno de pacientes críticos



I. Aramendi^{a,*}, A. Stolovas^a, S. Mendaña^a, A. Barindelli^b, W. Manzanares^a y A. Biestro^a

^a Cátedra de Medicina Intensiva, Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR), Montevideo, Uruguay

^b Laboratorio Clínico, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR), Montevideo, Uruguay

Recibido el 6 de junio de 2019; aceptado el 17 de noviembre de 2019

Disponible en Internet el 20 de enero de 2020

PALABRAS CLAVE

Lactato de sodio;
Fluidoterapia;
Alcalosis metabólica;
Hipercloremia;
Hipertensión intracraneana

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto de la infusión de lactato de sodio 0,5M sobre variables del medio interno y sobre la presión intracraneana en pacientes críticos.

Diseño: Estudio prospectivo experimental de cohorte única.

Ámbito: Unidad de cuidados intensivos de un hospital universitario.

Pacientes: Pacientes con *shock* y neurocríticos con hipertensión intracraneana.

Intervenciones: Se infundió una carga de 500 cc de infusión de lactato de sodio 0,5M en 15 min y se midió el nivel plasmático de sodio, potasio, magnesio, calcio, cloro, lactato, bicarbonato, PaCO₂ arterial, pH, fosfato y albúmina en 3 tiempos: T0 preinfusión; T1 a los 30 min y T2 a los 60 min postinfusión. Se midieron la presión arterial media y presión intracraneana en T0 y T2.

Resultados: Recibieron el fluido N = 41: n = 19 como osmoagente y 22 como expansor. Se constató alcalosis metabólica: T0 vs. T1 ($p = 0,007$); T1 vs. T2 ($p = 0,003$). La natremia aumentó en los 3 tiempos (T0 vs. T1; $p < 0,0001$; T1 vs. T2; $p = 0,0001$). Se demostró un descenso de la presión intracraneana (T0: $24,83 \pm 5,4$ vs. T2: $15,06 \pm 5,8$; $p < 0,001$). El lactato aumentó inicialmente (T1) con un rápido descenso (T2) ($p < 0,0001$), incluso en aquellos pacientes con hiperlactatemia basal ($p = 0,002$).

Conclusiones: La infusión de lactato de sodio 0,5M genera alcalosis metabólica, hipernatremia, disminución de la cloremia y un cambio bifásico del lactato, y muestra eficacia en el descenso de la presión intracraneana en pacientes con daño encefálico agudo.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nachoaramendi@gmail.com (I. Aramendi).

KEYWORDS

Sodium lactate;
Fluid therapy;
Hyperchloremia;
Osmotherapy;
Intracranial
hypertension

Effect of half-molar sodium lactate infusion on biochemical parameters in critically ill patients**Abstract**

Objective: To evaluate the impact of the infusion of sodium lactate 500ml upon different biochemical variables and intracranial pressure in patients admitted to the intensive care unit.

Design: A prospective experimental single cohort study was carried out.

Scope: Polyvalent intensive care unit of a university hospital.

Patients: Critical patients with shock and intracranial hypertension.

Procedure: A 500ml sodium lactate bolus was infused in 15 min. Plasma levels of sodium, potassium, magnesium, calcium, chloride, lactate, bicarbonate, PaCO₂, pH, phosphate and albumin were recorded at 3 timepoints: T0 pre-infusion; T1 at 30 minutes, and T2 at 60 minutes post-infusion. Mean arterial pressure and intracranial pressure were measured at T0 and T2.

Results: Forty-one patients received sodium lactate: 19 as an osmotically active agent and 22 as a volume expander. Metabolic alkalosis was observed: T0 vs. T1 ($P=0.007$); T1 vs. T2 ($P=0.003$). Sodium increased at the 3 time points (T0 vs. T1, $P<0.0001$; T1 vs. T2, $P=0.0001$). In addition, sodium lactate decreased intracranial pressure (T0: 24.83 ± 5.4 vs. T2: 15.06 ± 5.8 ; $P<0.001$). Likewise, plasma lactate showed a biphasic effect, with a rapid decrease at T2 ($P<0.0001$), including in those with previous hyperlactatemia ($P=0.002$).

Conclusions: The infusion of sodium lactate is associated to metabolic alkalosis, hypernatremia, reduced chloremia, and a biphasic change in plasma lactate levels. Moreover, a decrease in intracranial pressure was observed in patients with acute brain injury.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La fluidoterapia es parte fundamental del manejo terapéutico del paciente crítico. Sus objetivos principales son: la optimización de la perfusión tisular, la reposición de pérdidas insensibles y el mantenimiento de la homeostasis del medio interno^{1,2}. La administración de un fluido actúa sobre el volumen y el contenido de los diferentes compartimentos corporales, variando la composición hidroelectrolítica, la tonicidad y el estado ácido-base. La fluidoterapia debe ser concebida como la administración de cualquier otro fármaco, considerando no solo sus efectos terapéuticos sino también sus efectos secundarios y los potenciales efectos adversos³.

En los últimos años ha emergido un volumen creciente de evidencia que muestra los efectos perjudiciales de la fluidoterapia, en particular, el impacto del aporte de soluciones no balanceadas (aquellas soluciones con una diferencia de iones fuertes *in vivo* de cero) que condicionan el desarrollo de hipercloremia⁴. Esto se ha observado en caso de aportes importantes y repetidos de solución salina normal (suero fisiológico) pero, con más frecuencia, en forma más precoz y con mayor severidad con el uso de soluciones salinas hipertónicas (3%; 7,5%; 10%, etc.), las cuales actualmente forman parte de la rutina como forma inicial de control de la hipertensión intracraneana y también en la corrección de la hiponatremia asociada a síndromes perdedores de sal⁵.

En modelos de experimentación animal se ha demostrado que la presencia de hipercloremia secundaria a fluidoterapia genera un efecto proinflamatorio^{6,7}, así como alteraciones de la hemodinamia intrarrenal, con vasoconstricción y caída del filtrado glomerular⁸. Por su parte, diversos estudios

clínicos observacionales permiten establecer una asociación entre la hipercloremia y el desarrollo de daño renal⁹, así como un aumento significativo de la mortalidad en diferentes grupos de pacientes críticos¹⁰⁻¹². Esta alteración de la función renal generada por la hipercloremia estaría en la base de la retención hidrosalina, del balance hídrico positivo¹³ y de la expansión del espacio extracelular, que es la regla de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y que ha sido señalada también como un factor pronóstico en diversos estudios observacionales^{14,15}.

Debido a estos problemas, se han explorado nuevas soluciones hidroelectrolíticas a los efectos de minimizar el desarrollo de hipercloremia, así como de limitar el balance positivo de fluidos en el paciente crítico. Con este marco, aparece en escena la solución de lactato de sodio hipertónico (LSH) en diversos modelos experimentales¹⁶⁻¹⁹ y en ensayos clínicos sobre poblaciones heterogéneas de pacientes críticos, entre los cuales se destacan el postoperatorio de cirugía cardíaca²⁰⁻²², el *shock* séptico, la falla cardíaca aguda²³ y grandes quemaduras²⁴. Un lugar especial le cabe al LSH para el paciente neurocrítico agudo, en virtud de sus efectos como osmoagente^{25,26} así como por su capacidad para ser utilizado como sustrato energético para el encéfalo dañado²⁷⁻²⁹.

Sin embargo, debido a su composición hidroelectrolítica y osmolaridad, el LSH 0,5 M (tabla 1) dista mucho de ser una solución balanceada: es capaz de alterar de modo significativo diversas variables del medio interno.

El objetivo primario del presente estudio ha sido evaluar el impacto de la infusión de una dosis de 500 cc de LSH 0,5 M sobre diferentes variables bioquímicas del medio interno en una población heterogénea de pacientes críticos. El objetivo

Tabla 1 Características bioquímicas del lactato de sodio 0,5 molar

Sodio mmol/L	504
Lactato mmol/L	504
Cloro mmol/L	6,72
Calcio mmol/L	1,36
Potasio mmol/L	4,0
Osmolaridad mOsm/L	1.020

secundario fue evaluar el impacto de la administración del LSH sobre la presión intracraneana en la subpoblación de pacientes con daño neural e hipertensión intracraneana.

Pacientes y métodos

Es un estudio clínico experimental, prospectivo, unicéntrico, realizado en el Centro de Tratamiento Intensivo del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina (Universidad de la República del Uruguay), entre los meses de marzo del año 2017 y setiembre de 2018. La UCI de adultos del Hospital de Clínicas de Montevideo se localiza en un hospital de tercer nivel y cuenta con 11 camas polivalentes.

Los criterios de inclusión fueron: ser paciente adulto (mayor de 18 años), requerir carga de fluido con 2 objetivos: para el grupo 1, como expansor de la volemia en presencia de hipotensión arterial (presión arterial media [PAM] <65 mmHg) y de clínica sugestiva de hipovolemia e hipoperfusión y con elementos predictores de respuesta a una «carga» de fluidos; para el grupo 2, como osmoagente en presencia de daño encefálico agudo de causa traumática, vascular o postoperatoria con hipertensión intracraneana (presión intracraneana [PIC] >20 mmHg o > de 15 mmHg en aquellos con lesión masa temporal, cisternas basales disminuidas o craniectomía descompresiva previa), una vez que fueron efectuadas las medidas inespecíficas para el control de la hipertensión intracraneana y con indicación de osmoterapia.

Para la administración de fluidos en el grupo 1 se establecieron 2 condiciones necesarias asociadas a la presencia de hipotensión arterial: a) elementos predictores de respuesta favorable a fluidos utilizando variables dinámicas (variación de la presión de pulso >13%; variación del volumen sistólico >10%; índice de distensibilidad de la vena cava inferior >15%) y b) elementos de hipoperfusión (lactato >2 mmol/L o saturación de O₂ de la vía venosa central <70% o diuresis <0,5 ml/kg por hora o tiempo de relleno capilar >3 segundos).

El tratamiento de la hipertensión intracraneana se encuentra protocolizado en nuestro servicio. Este consta de medidas inespecíficas (asistencia respiratoria mecánica, sedación y analgesia, correcta alineación y posicionamiento del paciente, tratamiento de la hipertermia, prevención de actividad epiléptica, control de la glucemia, estabilidad hemodinámica) y específicas, que se desarrollan en 3 niveles. El primer nivel: drenaje de líquido cefalorraquídeo, uso de bloqu coastes neuromusculares, osmoterapia con LSH 0,5M en este caso, hiperventilación moderada (PaCO₂ de 30 mmHg); el segundo nivel: infusión de indometacina, hiperventilación intensa transitoria puntualmente

para reducir un aumento de PIC (PaCO₂ de 25 mmHg) y tercer nivel: coma anestésico (propofol), hipotermia controlada moderada a 32-33 °C, craniectomía descompresiva o drenaje lumbar. Todas estas medidas se suman en forma progresiva y escalonada hasta lograr un objetivo de PIC menor de 20 mmHg (o 15 mmHg en caso de descompresiva o lesión focal temporal no evacuada).

Los criterios de exclusión fueron: a) edad menor de 18 años; b) embarazo; c) daño renal agudo según los criterios *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)³⁰; d) insuficiencia hepatocítica; e) hiponatremia (Na <135 mmol/L) y f) hipernatremia (Na >155 mmol/L).

Protocolo de estudio

Los pacientes elegibles recibieron la infusión intravenosa de una carga de LSH 0,5 M (Laboratorio Fármaco Uruguayo, Uruguay) de 500 cc en 15 min, la cual fue administrada mediante un catéter venoso central. Las características bioquímicas de este cristaloides se resumen en la [tabla 1](#).

Inmediatamente antes de la infusión del cristaloides (T0), se extrajo una muestra 5 cc de sangre de vía arterial, la cual fue utilizada para el análisis de gases en sangre (PaCO₂, PaO₂, pH, exceso de bases), así como para la medida de osmolalidad plasmática, iones (lactato, Cl⁻, Na⁺, Ca²⁺ iónico, fosfato [PO₄²⁻], magnesio [Mg²⁺] y bicarbonato [HCO₃⁻]) y albúmina. Una vez finalizada la infusión de LSH 0,5 M, se realizaron nuevamente las mismas determinaciones a los 30 min (T1) y a los 60 min (T2) postinfusión. Antes de la infusión de LSH 0,5 M (T0) y 60 min después (T2), fueron registrados los valores de PAM, así como las cifras de PIC y de presión de perfusión cerebral (PPC) en todos aquellos pacientes en los cuales el LSH 0,5 M fue utilizado como osmoagente. Antes de su inclusión en el protocolo, los pacientes recibieron cloruro de sodio al 0,9% y cloruro de potasio como fluido de mantenimiento ajustado según balance hídrico y ionograma diario.

Procedimiento de análisis de las muestras

Los iones en sangre se procesaron de manera inmediata por el método de electrodos selectivos para iones Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y Cl⁻ a través del Analizador ABL Flex 835 (Radiometer). A partir de la misma muestra se obtuvieron los valores correspondientes a pO₂, pCO₂, pH, HCO₃⁻, exceso de bases y lactato.

Se obtuvieron muestras en tubo de heparina de litio para analizar los valores de albúmina, PO₄²⁻ y Mg²⁺. Fueron remitidas de forma inmediata al Laboratorio Central y centrifugadas dentro del plazo de 4 h de su extracción para obtener el plasma heparinizado; las muestras fueron procesadas con el Analizador Cobas C 311 (Roche Diagnostics).

A partir de la muestra de plasma heparinizado se realizó la medición de la osmolalidad a través del analizador Osmometer 3250 (Advanced Instruments), que utiliza método de descenso del punto de congelación.

Para el análisis fisicoquímico cuantitativo de los resultados se utilizó el enfoque fisicoquímico de Stewart modificado por Figge³¹, considerando los efectos de las proteínas plasmáticas. Las fórmulas utilizadas para los diferentes

cálculos derivados fueron las siguientes:

Diferencia de iones fuertes aparente (DIFa)

$$= (Na^+ + K^+ + Mg^{2+} + Ca^{2+}) - (Cl^- + lactato^-)$$

todas las concentraciones, en mmol/L.

Diferencia de iones fuertes efectiva (DIFe)

$$= 2,46 \times 10^{-8} \times pCO_2/10^{-pH} + [albúmina] \text{ g/dL} \\ \times (0,123 \times pH - 0,631) + [PO_4^{2-}] \text{ mmol/L} \\ \times (0,309 \times pH - 0,469)$$

Ácidos débiles totales (A_{tot})

$$= [albúmina] \text{ g/dL} \times (0,123 \times pH - 0,631) \\ + [PO_4^{2-}] \text{ mmol/L} \times (0,309 \times pH - 0,469)$$

Brecha aniónica (BA) = $Na^+ + K^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$

Brecha de iones fuertes (BIF) = *DIFa* – *DIFe*

Consideraciones éticas

El estudio se ha desarrollado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Todos los registros fueron preservados por el investigador principal del estudio.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas de la Universidad de la República y los consentimientos informados fueron completados por familiares antes de incluir a los pacientes en el estudio.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas son expresadas como número absoluto y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico (RIQ), según corresponda.

Las variables cuantitativas con distribución normal se compararon utilizando el test de t de Student para muestras dependientes en caso de 2 medidas y el análisis de la varianza (test ANOVA) para medidas repetidas para las variables con más de 2 medidas. En las que no se cumplieron los supuestos de normalidad, se aplicaron test no paramétricos: Wilcoxon para 2 muestras y Friedman para más de 2. Se trabajó con una confianza estadística de 95% para un error α de 5%. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados

Se enrolaron 41 pacientes críticos, de los cuales 19 (46,3%) recibieron LSH 0,5M como osmoagente y 22 (53,7%) como expansor de la volemia. Fueron hombres 24 (58,5%). La

Tabla 2 Características demográficas y basales de los pacientes previas a la intervención

Características	
Hombres, n (%)	17 (41,5)
Mujeres, n (%)	24 (58,5)
Edad, media \pm DE	50,9 \pm 3,2
APACHE II al ingreso a UCI	23 (17-26)
ARM n (%)	41 (100)
Estancia en UCI, media \pm DE	18,3 \pm 3,2
Días de ARM, media \pm DE	16,9 \pm 3,1
Mortalidad en UCI, n (%)	19 (46,3)
Diagnóstico al ingreso n (%)	
Neurocríticos	19 (46,3)
TECG	10 (24,4)
HSA aneurismática	3 (7,3)
Infarto cerebral	3 (7,3)
Postoperatorio neuroquirúrgico (PEIC cirugía de coordinación)	3 (7,3)
Sepsis	12 (29,3)
Sepsis biliar	2 (4,9)
Sepsis peritoneal	9 (22)
Sepsis respiratoria (neumonía aguda comunitaria)	1 (2,4)
Politraumatismos graves	4 (9,7)
Posoperatorios complicados	4 (9,7)
Posoperatorio de cirugía de aorta abdominal	2 (4,9)
Cirugía ORL	1 (2,4)
Esofagectomía	1 (2,4)
Otros	2 (4,9)
EPOC descompensada	1 (2,4)
Intoxicación por metanol	1 (2,4)
LSH 0,5 M como osmoagente	19 (46,3)
LSH 0,5 M como expansor	22 (53,7)

Valores informados como números absolutos (n) y porcentaje (%). Media \pm desviación estándar y mediana en rango intercuartílico. ORL: cirugía otorrinolaringológica; PEIC: proceso expansivo intracraneano; UCI: unidad de cuidados intensivos

media de edad fue de 50,9 \pm 3,1 años. La mediana de *score* APACHE II al ingreso a UCI fue 23 (17-26) y la mortalidad en UCI del 46,3%. La estancia en UCI fue de 18,3 \pm 3,2 días, en tanto que el tiempo de ventilación mecánica fue de 16,9 \pm 3,1 días. De los 19 pacientes que recibieron LSH por hipertensión craneal, 10 ingresaron por traumatismo craneoencefálico grave (CGS $<$ 8), de los cuales 3 requirieron craniectomía descompresiva, con una clasificación tomográfica (*Traumatic Coma Data Bank*) de II (4 pacientes), III (2 pacientes) y IV (4 pacientes). Un total de 12 pacientes ingresaron por sepsis; 4 pacientes ingresaron por politraumatismos graves, con un *Injury Severity Score* de 27,75 \pm 3,9. Las principales características demográficas y basales de los pacientes ingresados en el estudio se muestran en la [tabla 2](#). Ningún paciente recibió cristaloides hipertónicos ni coloides antes de la realización del estudio. Aquellos pacientes que recibieron LSH 0,5 M como agente osmótico lo hicieron a las 22,8 \pm 13,2 h del ingreso a la unidad, mientras que aquellos que lo recibieron como expansor lo hicieron a las 14,5 \pm 8,2 h del ingreso.

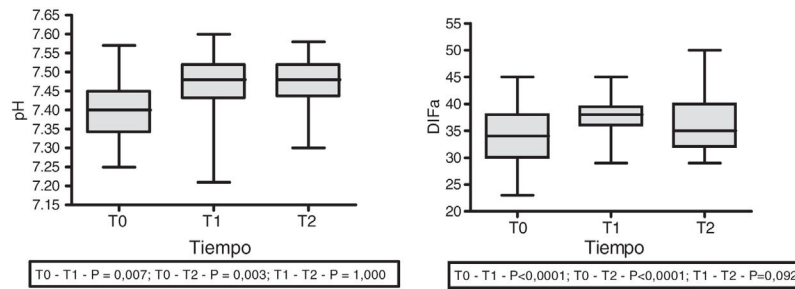


Figura 1 Cambios en el pH y en la diferencia de iones fuertes aparente (DIFa) preinfusión (T0), a los 30 minutos de la infusión (T1) y a los 60 minutos de la infusión (T2) representada con mediana, RIQ y valor máximo y mínimo. ANOVA para muestras repetidas.

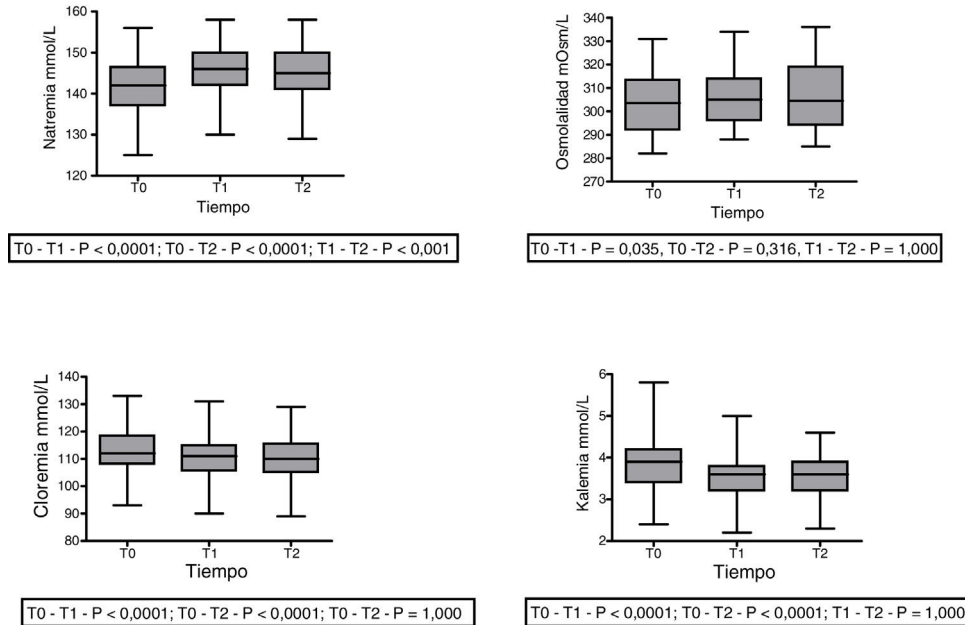


Figura 2 Evolución de natremia, osmolalidad plasmática, cloremia y kalemia en T0 (preinfusión), T1 (a los 30 minutos postinfusión) y T2 (a los 60 minutos postinfusión) representada como mediana, RIQ y valores máximo y mínimo. ANOVA para muestras repetidas.

El efecto de la infusión del LSH 0,5M sobre el estado ácido-base mostró una alcalosis metabólica inmediata moderada, dado un ascenso del valor de pH ($7,41 \pm 0,11$ en T0 vs. $7,46 \pm 0,07$ en T1; $p = 0,007$ vs. $7,47 \pm 0,06$ en T2; $p = 0,003$), de la DIFa ($34,00 \pm 5,61$ en T0 vs. $37,72 \pm 4,08$ en T1; $p < 0,0001$ vs. $39,11 \pm 5,20$ en T2; $p < 0,0001$) (fig. 1). Por su parte, se constató un descenso de los A_{tot} en T0 ($6,15 \pm 3,58$ vs. $5,628 \pm 3,85$; $p = 0,032$), que se mantiene en T1 ($5,479 \pm 3,98$; $p = 0,032$) sin diferencia significativa entre T1 y T2. No se apreciaron modificaciones en el nivel de CO_2 en sangre arterial.

Con relación al impacto sobre los iones en sangre, se apreció una variación en el nivel de natremia en los 3 tiempos: $141,7 \pm 6,6$ (T0) vs. $145,8 \pm 6,5$ mmol/L (T1) con $p < 0,0001$; $141,7 \pm 6,6$ mmol/L (T0) vs. $145,1 \pm 6,9$ mmol/L (T2) con $p < 0,0001$; $145,8 \pm 6,5$ mmol/L (T1) vs. $145,1 \pm 6,9$ mmol/L (T2) con $p = 0,001$. Por su parte, la osmolalidad mostró un aumento a los 30 min de la infusión ($302,6 \pm 12,0$ vs. $306,7$; $p = 0,035$), el cual se mantuvo sin diferencias entre los 30 y los 60 min ($306,7 \pm 12$ vs. $305,6 \pm 12,7$; $p = 0,31$) (fig. 2).

Se observó un descenso leve, estadísticamente significativo, del nivel de Cl^- ($113,3 \pm 8,5$ vs. $110,5 \pm 7,8$ vs.

$110,225 \pm 7,859$ mmol/L) y del catión K^+ ($3,84 \pm 0,6$ vs. $3,54 \pm 0,5$ vs. $3,54 \pm 0,5$ mmol/L) en T1, que se mantuvo sin cambios en T2 (fig. 2). Los cambios en las variables bioquímicas se resumen en la tabla 3.

La variación en los niveles de lactato frente a su aporte como carga exógena mostró un ascenso inicial ($1,5 \pm 1,4$ en T0 vs. $4,5 \pm 2,5$ en T1; $p < 0,001$), con un descenso a los 60 min ($3,07 \pm 2,18$; $p < 0,0001$) (fig. 3).

Por otra parte, en 9 pacientes que tenían previamente a la infusión de LSH 0,5M una lactatemia > 2 mmol/L, se comprobó un aumento del lactato plasmático de $3,67 \pm 0,53$ (T0) vs. $7,23 \pm 1,13$ mmol/L (T1) ($p < 0,015$), con un descenso a los 60 min de $5,54 \pm 1,01$ mmol/L (T2) ($p = 0,002$) después de su infusión. En este mismo grupo se comprobó un aumento del pH arterial: $7,36 \pm 0,03$ (T0) vs. $7,41 \pm 0,032$ (T1) con $p = 0,108$ y a $7,43 \pm 0,028$ (T2) con $p = 0,01$. El comportamiento del lactato y del pH en este grupo especial de pacientes son ilustrados en la figura 4. Los datos de pH, HCO_3^- , brecha aniónica, PCO_2 , lactato y DIFa de este subgrupo se resumen en la tabla 4.

Las variaciones de la PIC mostraron un descenso significativo de los valores: $24,83 \pm 5,4$ (T0) vs. $15,06 \pm 5,8$ (T2)

Tabla 3 Curso evolutivo de los diferentes parámetros bioquímicos durante la observación del estudio

	T0	T1	T2	p (T0 vs. T1)	p (T0 vs. T2)	p (T1 vs. T2)
Sodio (mmol/L)	141,7 ± 6,5	145,7 ± 6,5	145,1 ± 6,8	<0,0001	<0,0001	0,001
Potasio (mmol/L)	3,8 ± 0,6	3,5 ± 0,5	3,5 ± 0,5	<0,0001	<0,0001	1,00
Mg ²⁺ (mmol/L)	0,51 ± 0,11	0,48 ± 0,12	0,49 ± 0,10	0,195	0,582	0,723
Ca ²⁺ (mmol/l)	1,07 ± 0,17	0,99 ± 0,14	1,01 ± 0,19	<0,0001	0,0002	0,473
Cloro (mmol/L)	113,3 ± 8,5	110,5 ± 7,8	110,2 ± 7,8	<0,0001	<0,0001	1,00
Lactato (mmol/L)	1,5 ± 1,4	4,5 ± 2,5	3,07 ± 2,18	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Albúmina (g/dL)	2,85 ± 0,12	2,65 ± 0,12	2,72 ± 0,12	0,012	0,197	0,143
PO ₄ ²⁻ (mmol/L)	0,79 ± 0,25	0,66 ± 0,25	0,62 ± 0,28	0,001	0,001	0,37
Osmol (mOsm/L)	302,6 ± 12,0	306,7 ± 12	305,6 ± 12,7	0,035	0,316	1,00
pH	7,41 ± 0,11	7,46 ± 0,07	7,47 ± 0,06	0,007	0,003	1,00
HCO ₃ (mmol/L) ^a	25,40 ± 5,4	30,43 ± 5,7	30,6 ± 5,64	<0,0001	<0,0001	1,00
pCO ₂ (mmHg)	41,3 ± 10,3	42,4 ± 10,1	42,2 ± 9,8	0,156	0,156	0,156
BA (mmol/L)	7,7 ± 4,3	9,5 ± 4,1	9,1 ± 5,4	0,215	0,647	1,00
DIFa (mmol/L)	34,0 ± 5,6	37,7 ± 4,1	39,1 ± 5,2	<0,0001	<0,0001	0,092
Dife (mmol/L)	32,0 ± 6,16	36,0 ± 5,45	36,1 ± 5,9	<0,0001	<0,0001	1,000
A _{tot} (mmol/L)	6,15 ± 3,6	5,63 ± 3,8	5,48 ± 4,0	0,032	0,032	0,032
BIF (mmol/L)	1,95 ± 4,6	1,77 ± 4,4	3,04 ± 6,18	1,00	0,394	0,215

Los datos se expresan como media ± DE. Se realizó ANOVA para medidas repetidas en preinfusión (T0); a los 30 minutos de la infusión (T1), a los 60 minutos de la infusión (T2) en todas las variables excepto en lactato, PCO₂ y A_{tot} (test de Friedman).

A_{tot}: ácidos totales débiles; BA: brecha aniónica; BIF: brecha de iones fuertes; DIFa: diferencia de iones fuertes aparente; Dife: diferencia de iones fuertes efectiva.

^a HCO₃ calculado de acuerdo a nomograma.

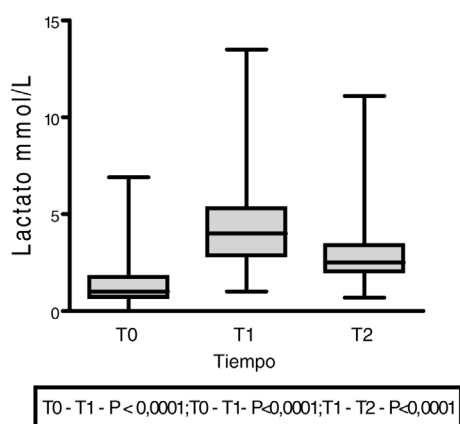


Figura 3 Cambios en el nivel de lactato plasmático preinfusión (T0), a los 30 minutos de la infusión (T1) y a los 60 minutos de la infusión (T2) representados con mediana, RIQ y valor máximo y mínimo. Se utilizó el test de Friedman.

con $p < 0,001$; por el contrario, no se apreciaron cambios en la hemodinamia sistémica de acuerdo con las variaciones de la PAM ($88,4 \pm 20,7$ en T0 vs. $90,3 \pm 14,4$ mmHg en T2; $p = 0,506$) en la muestra total de pacientes ni en aquellos que recibieron LSH como osmoagente ($103,2 \pm 20,7$ vs. $98,4 \pm 13,0$ mmHg; $p = 0,33$) (fig. 5). Los datos de PIC, PAM y PPC de los 19 pacientes que recibieron LSH como osmoagente pueden verse en la tabla 5.

Discusión

En el presente estudio hemos demostrado que la infusión de LSH 0,5M es capaz de modificar diferentes variables

bioquímicas del medio interno, en especial, del equilibrio ácido-base y los iones en sangre. Respecto del estado ácido-base, el desarrollo de una alcalosis metabólica inmediata es la alteración característica. Esta puede ser explicada de acuerdo con la teoría fisicoquímica de Stewart, la cual se rige por los principios de electroneutralidad y conservación de masas³². De acuerdo con dicha teoría, el pH está regulado por 3 variables independientes: la diferencia de iones fuerte aparente (DIFa), la concentración de ácidos débiles totales (A_{tot}) y la PaCO₂ en sangre arterial^{31,32}. Luego de la infusión del LSH 0,5M, este se disocia en sus 2 iones fuertes principales, que son el sodio (catión) y el lactato (anión). El lactato ingresa rápidamente a la célula, donde es utilizado como sustrato energético, mientras que la carga de sodio permanece en el compartimento extracelular, lo cual determina un aumento de la DIFa. Este hecho, sumado al efecto dilutorio sobre los A_{tot} encontrado en nuestro estudio, determina una disminución de la disociación del agua plasmática (fuente primaria de protones). Esta disminución de la concentración de hidrogeniones [H⁺] genera una alcalosis metabólica inicial y transitoria. La alcalosis metabólica secundaria a la infusión de LSH 0,5M podría tener efectos beneficiosos, en especial, sobre la contractilidad miocárdica y, en forma indirecta, sobre el volumen sistólico y el gasto cardíaco. En tal sentido, Nalos et al.²³ encontraron una mejoría de la función cardíaca en pacientes con falla cardíaca con disfunción sistólica lo cual ha sido atribuido, al menos en parte, a los efectos de la alcalosis metabólica sobre la producción de catecolaminas endógenas²³. Sin embargo, esta alcalosis metabólica podría tener efectos fisiológicamente negativos; por ejemplo, el desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, alterando de esta forma la liberación de oxígeno a nivel tisular.

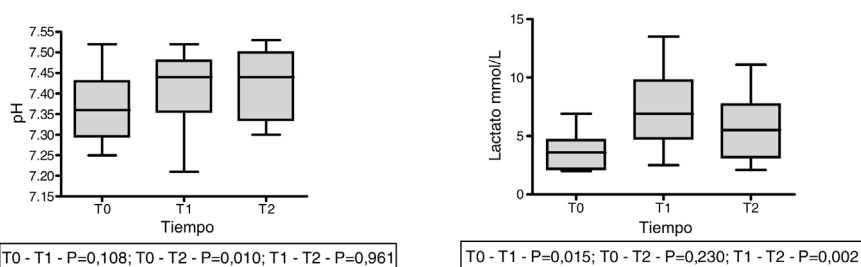


Figura 4 Cambios en el pH y en el lactato plasmático en 9 pacientes con hiperlactatemia (lactato >2 mmol/L) preinfusión (T0), a los 30 minutos de la infusión (T1) y a los 60 minutos de la infusión (T2) representado con mediana, RIQ y valor máximo y mínimo. ANOVA para muestras repetidas.

Tabla 4 Evolución de parámetros del equilibrio ácido-base en pacientes con hiperlactatemia (lactato >2 mmol/L) previo a la infusión de LSH 0,5 M

	T0	T1	T2	p (T0 vs. T1)	p (T0 vs. T2)	p (T1 vs. T2)
Lactato (mmol/L)	3,66 ± 1,61	7,29 ± 3,40	5,55 ± 3,04	0,015	0,230	0,002
pH	7,36 ± 0,03	7,41 ± 0,03	7,43 ± 0,03	0,108	0,010	0,961
PaCO ₂ mmHg	39,1 ± 6,3	42,4 ± 11,1	41,8 ± 8,2	0,361	0,254	1,000
HCO ₃ mEq/L	21,7 ± 3,8	26,5 ± 4,8	27,3 ± 5,2	0,003	0,003	0,492
Brecha aniónica	11,4 ± 5,8	14,0 ± 6,1	12,6 ± 7,5	0,500	1,000	0,173
DIFa	30,5 ± 5,4	34,3 ± 3,7	35,3 ± 4,0	0,028	0,006	0,058

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

El test ANOVA para medidas repetidas en varios momentos.

DIFa: diferencia de iones fuertes aparente; T0: valor preinfusión; T1: valor a los 30 minutos de la infusión; T2: valor a los 60 minutos de la infusión.

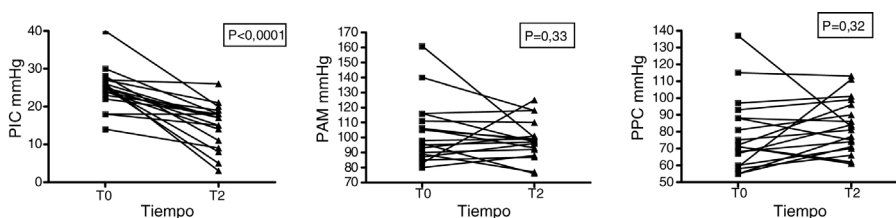


Figura 5 Cambios en presión intracraneana (PIC), presión arterial media (PAM) y presión de perfusión cerebral (PPC) en pacientes (n = 19) que recibieron LSH 0,5 M como osmoagente. Se utilizó el test de t de Student. T0: preinfusión; T2: 60 minutos postinfusión.

Tabla 5 Evolución de los valores de PAM, PIC, PPC en 19 pacientes que recibieron LSH 0,5 M como osmoagente

	Preinfusión (T0)	Postinfusión (T2)	p
PAM (mmHg)	88,4 ± 20,7	90,3 ± 14,4	0,505
PIC (mmHg)	24,8 ± 5,4	15,06 ± 5,8	<0,001
PPC (mmHg)	78,3 ± 21,9	88,33 ± 15,7	0,327

Los datos se ilustran como media ± desviación estándar. Se realizó test de t para contraste de medias.

PAM: presión arterial media; PIC: presión intracraneana; PPC: presión de perfusión cerebral; T0: valor preinfusión; T2: valor a los 60 minutos postinfusión.

Por otra parte, la administración del LSH 0,5 M generó hipernatremia e hipocalcemia, hallazgos que son concordantes con datos encontrados en estudios previos^{20,21,33}. El incremento de la natremia es secundario a la carga de sodio administrada, lo cual provoca un aumento significativo de

la osmolalidad plasmática; este hallazgo se explica porque el sodio es el esqueleto osmótico del compartimento extracelular y, por consiguiente, el principal determinante de la osmolalidad plasmática.

En nuestra serie, 19 pacientes con daño neural e hipertensión intracraneana recibieron LSH 0,5 M, con una reducción significativa de la PIC a los 60 min de la infusión. Es importante aclarar que corresponde a una población de pacientes con daño neural de causa variada. Por otro lado, un porcentaje menor (n = 3) presentaba una PIC menor a 20 mmHg antes de la administración del LSH. Esta acción terapéutica puede ser considerada controversial. Un hecho que destacar en nuestra serie es que en 5 de los 19 pacientes se produjo un descenso de la PAM y, aunque concomitantemente también hubo un descenso de la PIC, este fue de una magnitud menor, lo que determinó que finalmente se produjera un descenso de la PPC. Estos cambios, algunos de los cuales son de gran magnitud, inciden claramente en que se pierda la significación estadística entre la administración de

LSH y el eventual aumento de la PPC. Este hecho podría estar vinculado a un fenómeno de desactivación de la respuesta de Cushing (respuesta hiperadrenérgica secundaria a valores elevados de PIC > 30 y 40 mmHg). Es lo que algunos autores han denominado *Cushing en reversa* y estaría asociado a reducciones rápidas y sustanciales de PIC. Nuestros resultados, junto a los reportados por Ichai et al.²⁵, demuestran la efectividad de este cristalóide como osmoagente y sientan las bases para el desarrollo de futuros ensayos clínicos a mayor escala.

En nuestro estudio, el lactato mostró un comportamiento bifásico, con un ascenso significativo a los 30 min de la infusión, para luego descender a niveles preinfusión a los 60 min; este comportamiento podría ser secundario al desvío del lactato hacia el compartimento intracelular, donde sería utilizado como sustrato energético. Esto fue también observado en aquellos pacientes con hiperlactatemia (>2 mmol/l) previa a la infusión. Es interesante constatar que, si bien la lactatemia aumentó aún más en este grupo, la acidosis metabólica se redujo. El fenómeno podría ser considerado paradójico bajo una concepción clásica del metabolismo ácido-base. Pero la administración exógena de lactato bajo forma de lactato de sodio, su rápida captación celular y el consecuente incremento de la DIFa explican la alcalosis metabólica y dan sustento al enfoque de Stewart de metabolismo ácido-base.

Con relación al impacto sobre el cloro plasmático, la administración de LSH 0,5M produjo hipocloremia en nuestro estudio. La cloremia, de inicio elevada (como testimonio de reposiciones previas con soluciones con alto nivel de cloro) descendió levemente (casi un 3%) a los 30 min y se mantuvo descendida a la hora, con un efecto hipocloremiante de la infusión. Resultados similares se observaron en trabajos en los cuales el LSH fue administrado en bolos²⁵. Sin embargo, cuando el LSH se administra en infusiones prolongadas (24-48 h), parece que tiene un patrón bifásico respecto al nivel plasmático de cloro, con un descenso inicial y un aumento progresivo hasta alcanzar el nivel basal. No obstante, en la comparación con otros fluidos utilizados en dichos estudios (cloruro de sodio, lactato de Ringer), los niveles de cloro fueron significativamente menores^{23,26,33}. Esta normalización de la cloremia después de una infusión mantenida prácticamente sin aporte de cloro sustenta la hipótesis de una fuente endógena de cloro determinada por la salida del anión desde el espacio intracelular buscando mantener la electroneutralidad después del ingreso de lactato a la célula³⁴. A partir de este trascendental hallazgo, se ha planteado un mecanismo adicional del LSH como osmoagente en el control de la PIC, el cual sería consecuencia del aumento de la tonicidad plasmática secundario a un aumento de la natremia y al eflujo transcelular de cloro, que genera un «efecto arrastre» con disminución del agua y del volumen intracelular y, en consecuencia, el control de la PIC^{25,26}.

La ausencia de desarrollo de hipercloruremia durante la infusión de LSH podría ser clínicamente ventajosa, considerando que la hipercloruremia ha demostrado ser perjudicial, en particular, en los pacientes neurocríticos en los que el uso de suero salino hipertónico ha surgido como la piedra angular del tratamiento de la hipertensión intracraneana³⁵. Sin embargo, dado su alto nivel de cloro, produce hipercloruremia

rápidamente en su uso repetido. En este sentido, un número creciente de estudios observacionales han demostrado el efecto de la hipercloruremia sobre la mortalidad de los pacientes neurocríticos, tal cual fue recientemente observado por Riha et al.³⁶. Por su parte, Huang et al. señalaron la asociación entre la hipercloruremia y el riesgo de muerte a los 30 días en pacientes con ataque cerebral isquémico y hemorragia intracraneana³⁷. Asimismo, Sadan et al. reportaron una asociación entre el uso de suero salino hipertónico, hipercloruremia y riesgo de fallo renal agudo en pacientes con hemorragia subaracnoidea³⁸.

El presente es un estudio piloto que analiza una serie de casos, por lo cual presenta limitaciones. Es un estudio unicéntrico, con una población reducida de 2 grupos heterogéneos de pacientes críticos, sin seguimiento temporal extendido, lo cual podría ayudar a una mejor comprensión y definición de la farmacocinética del LSH. Por lo mismo, no se observó la variación más alejada de la cloremia y del trastorno ácido-base. Finalmente, no hubo una monitorización hemodinámica y del metabolismo cerebral, lo cual habría brindado información con relación a los efectos del LSH 0,5 M sobre el gasto cardíaco y el metabolismo cerebral.

Conclusiones

En pacientes con daño neural y *shock*, la infusión de LSH 0,5M se asoció al desarrollo de alcalosis metabólica mediante el aumento de la DIFa y la disminución de los A_{tot} . Este efecto fue transitorio y estuvo vinculado a la aparición de hipernatremia, hiperosmolalidad e hipocloremia. El incremento significativo de la osmolalidad plasmática generó una disminución de la PIC, por lo que este fluido se comporta como un osmoagente efectivo. Sin embargo, dicho descenso, no se asoció a un aumento de la PPC. El nivel de lactato sigue un curso temporal bifásico con un descenso luego de un incremento inicial. Este comportamiento también fue observado en aquellos pacientes con hiperlactatemia previa a la infusión.

Creemos que, en el futuro próximo, se impone la realización de ensayos clínicos aleatorizados de fase III bien diseñados y con fuerza estadística suficiente, que utilicen al LSH 0,5M en diferentes grupos de pacientes críticos, y que es de particular interés el análisis comparativo con el cloruro de sodio hipertónico.

Financiación

El estudio no ha recibido financiación.

Autoría/colaboración

Dr. Ignacio Aramendi: concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y aprobación definitiva del manuscrito.

Dra. Alejandra Stolovas: adquisición de datos, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y aprobación definitiva del manuscrito.

Dr. Sebastián Mendaña: adquisición de datos, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y aprobación definitiva del manuscrito.

Dra. Anna Barindelli: concepción y diseño del estudio, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación definitiva del manuscrito.

Dr. William Manzanares: concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y aprobación definitiva del manuscrito.

Dr. Alberto Biestro: concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y aprobación definitiva del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medin.2019.11.010](https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.11.010).

Bibliografía

1. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369:2462–3.
2. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: An international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care*. 2010;14:R185.
3. Garnacho-Montero J, Fernandez-Mondejar E, Ferrer-Roca R, Herrera-Gutierrez ME, Lorente JA, Ruiz-Santana S, et al. Crystalloids and colloids in critical patient resuscitation. *Med Intensiva*. 2015;39:303–15.
4. Guidet B, Soni N, Della Rocca G, Kozek S, Vallet B, Annane D, et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care*. 2010;14:325.
5. Farrokh S, Cho SM, Suarez JI. Fluids and hyperosmolar agents in neurocritical care: An update. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25:105–9.
6. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*. 2004;125:243–8.
7. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*. 2006;130:962–7.
8. Bullivant EM, Wilcox CS, Welch WJ. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: Role of thromboxane. *Am J Physiol*. 1989;256 1 Pt 2:F152–7.
9. 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;20:315.
10. 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;43:1938–44.
11. 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;308:1566–72.
12. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829–39.
13. 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(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012;256:18–24.
14. Goldstein S, Bagshaw S, Cecconi M, Okusa M, Wang H, Kellum J, et al. Pharmacological management of fluid overload. *Br J Anaesth*. 2014;113:756–63.
15. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM. Beijing Acute Kidney Injury Trial. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: A multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015;19:371.
16. Duburcq T, Favory R, Mathieu D, Hubert T, Mangalaboyi J, Gmyr V, et al. Hypertonic sodium lactate improves fluid balance and hemodynamics in porcine endotoxic shock. *Crit Care*. 2014;18:467.
17. Duburcq T, Durand A, Dessein AF, Vamecq J, Vienne JC, Dobbelaere D, et al. Comparison of fluid balance and hemodynamic and metabolic effects of sodium lactate versus sodium bicarbonate versus 0.9% NaCl in porcine endotoxic shock: A randomized, open-label, controlled study. *Crit Care*. 2017;21:113.
18. Su F, Xie K, He X, Orbeagozo D, Hosokawa K, Post EH, et al. The harmful effects of hypertonic sodium lactate administration in hyperdynamic septic shock. *Shock*. 2016;46:663–71.
19. Duburcq T, Durand A, Tournays A, Gnemmi V, Gmyr V, Pattou F, et al. Sodium lactate improves renal microvascular thrombosis compared to sodium bicarbonate and 0.9% NaCl in a porcine model of endotoxic shock: an experimental randomized open label controlled study. *Ann Intensive Care*. 2018;8:24.
20. Mustafa I, Leverage XM. Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: Sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock*. 2002;18:306–10.
21. Leverage XM, Boon C, Hakim T, Anwar M, Siregar E, Mustafa I. Half-molar sodium-lactate solution has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med*. 2008;34:1796–803.
22. Boom CE, Herdono P, Koto CG, Hadi S, Permana IM. Effect of hyperosmolar sodium lactate infusion on haemodynamic status and fluid balance compared with hydroxyethyl starch 6% during the cardiac surgery. *Indian J Anaesth*. 2013;57:576–82.
23. Nalos M, Leverage X, Huang S, Weisbrodt L, Parkin R, Seppelt I, et al. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: A pilot randomised controlled clinical trial. *Crit Care*. 2014;18:R48.
24. Oda J, Ueyama M, Yamashita K, Inoue T, Noborio M, Ode Y, et al. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. *J Trauma*. 2006;60:64–71.
25. Ichai C, Armando G, Orban JC, Berthier F, Rami L, Samat-Long C, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:471–9.
26. Ichai C, Payen JF, Orban JC, Quintard H, Roth H, Legrand R, et al. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39:1413–22.
27. Quintard H, Patet C, Zerlauth JB, Suys T, Bouzat P, Pellerin L, et al. Improvement of neuroenergetics by hypertonic lactate therapy in patients with traumatic brain injury is dependent on baseline cerebral lactate/pyruvate ratio. *J Neurotrauma*. 2016;33:681–7.
28. Carteron L, Solari D, Patet C, Quintard H, Miroz JP, Bloch J, et al. Hypertonic lactate to improve cerebral perfusion and glucose availability after acute brain injury. *Crit Care Med*. 2018;46:1649–55.
29. Millet A, Cuisinier A, Bouzat P, Batandier C, Lemasson B, Stupar V, et al. Hypertonic sodium lactate reverses brain oxygenation and metabolism dysfunction after traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2018;120:1295–303.

30. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int.* 2012;81:819–25.
31. Figge JJ. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med.* 2015;372:390.
32. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;61:1444–61.
33. Somasetia DH, Setiati TE, Sjahrodji AM, Idjradinata PS, Setiabudi D, Roth H, et al. Early resuscitation of dengue shock syndrome in children with hyperosmolar sodium-lactate: A randomized single-blind clinical trial of efficacy and safety. *Crit Care.* 2014;18:466.
34. Aramendi I, Manzanares W, Biestro A. Half-molar sodium-lactate: The osmotic agent we are looking for? [artículo en español]. *Med Intensiva.* 2016;40:113–7.
35. Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, Alimi M, Ghajar J, Hartl R. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2015;122:202–10.
36. Riha HM, Erdman MJ, Vandigo JE, Kimmons LA, Goyal N, Davidson KE, et al. Impact of moderate hyperchloremia on clinical outcomes in intracerebral hemorrhage patients treated with continuous infusion hypertonic saline: A pilot study. *Crit Care Med.* 2017;45:e947–53.
37. Huang K, Hu Y, Wu Y, Ji Z, Wang S, Lin Z, et al. Hyperchloremia is associated with poorer outcome in critically ill stroke patients. *Front Neurol.* 2018;9:485.
38. Sadan O, Singbartl K, Kandiah PA, Martin KS, Samuels OB. Hyperchloremia is associated with acute kidney injury in patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2017;45:1382–8.