

# Delta de cloro ( $\Delta\text{Cl}^-$ ) sérico como pronóstico de mortalidad en pacientes con choque séptico

Chloride delta ( $\Delta\text{Cl}^-$ ) serum as a prognosis of mortality in patients with septic shock

Delta cloro ( $\Delta\text{Cl}^-$ ) sérico como prognóstico de mortalidade em pacientes com choque séptico

Manuel Martínez Rojas,\* Jesús Salvador Sánchez Díaz,\* Karla Gabriela Peniche Moguel,\* Enrique Antonio Martínez Rodríguez,† Ángel Armando Gutiérrez Jiménez,\* María Verónica Calyeca Sánchez\*

## RESUMEN

**Introducción:** La reanimación con cristaloides intravenosos para restaurar el volumen circulatorio en pacientes con choque séptico es fundamental para el tratamiento a nivel mundial, la solución salina al 0.9% (SS0.9%) es el cristaloides más utilizado. La hipercloremia en la mayoría de los pacientes es iatrogénica y puede evitarse.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte, ambispectivo, observacional, analítico y longitudinal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con el diagnóstico de choque séptico según las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis del año 2016, en el periodo de tiempo comprendido del 15 de junio del 2015 al 30 de octubre del 2017. Se realizó el análisis con estadística descriptiva,  $\chi^2$  y t Student para variables de distribución normal y prueba exacta de Fisher y U-Mann Whitney para variables no paramétricas. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa PSSW SPSS™ 22.0.

**Resultados:** En el periodo considerado, 70 pacientes cumplieron con los criterios de selección planteados, de los cuales 32 (45.7%) fallecieron y 38 (54.3%) sobrevivieron. Del total de pacientes, 35 (50%) fueron mujeres. El abdomen fue el foco de infección más frecuente con 44.3%, seguido por el pulmonar en 25.7%. El servicio de procedencia más común fue Urgencias con 38.6% del total de pacientes ingresados.

**Conclusión:** El  $\Delta\text{Cl}^-$  medido después de 24 horas con punto de corte  $\geq 4$  mEq/L es un factor de riesgo para la mortalidad en los pacientes con choque séptico, la probabilidad de supervivencia acumulada al día 30 es de 38%.

**Palabras clave:** Choque séptico, solución salina 0.9%, delta de cloro, mortalidad.

## SUMMARY

**Introduction:** Resuscitation with intravenous crystalloids to restore circulatory volume in patients with septic shock is fundamental for the treatment. Worldwide, saline solution 0.9% (SS0.9%) is the most widely used crystalloid. Hyperchloremia in most patients is iatrogenic and could be avoided.

**Material and methods:** A cohort, ambispective, observational, analytical and longitudinal study was carried. We included patients older than 18 years admitted to the Intensive Care Unit (ICU) with the diagnosis of septic shock according to the Guidelines of the Campaign Surviving the Sepsis of 2016, in the period from June 15, 2015 to October 30, 2017. The analysis was performed with descriptive statistics,  $\chi^2$  and t-Student for variables of normal distribution and Fisher's exact test and U-Mann Whitney for nonparametric variables. All statistical analyzes were performed with the PSSW SPSS™ 22.0 program.

**Results:** In the period considered, 70 patients fulfilled the selection criteria proposed, of which 32 (45.7%) died and 38 (54.3%) survived. Of the total patients, thirty-five (50%) were women. The abdomen was the most frequent source of infection with 44.3%, followed by the lung in 25.7%. The most common service was Urgencias with 38.6% of the total number of patients admitted.

**Conclusion:** The  $\Delta\text{Cl}^-$  measured at 24 hours with cut point  $\geq 4$  mEq/L is a risk factor for mortality in patients with septic shock, the probability of cumulative survival at day 30 is 38%.

**Keywords:** Septic shock, saline solution 0.9%, chloride delta, mortality.

## RESUMO

**Introdução:** A ressuscitação com cristaloides intravenosos para restaurar o volume circulatório em pacientes com choque séptico é fundamental para o tratamento. A nível mundial a solução salina a 0.9% (SS 0.9%) é o cristalóide mais utilizado. A hiperclorémia na maioria dos pacientes é iatrogénica e pode ser evitada.

**Material e métodos:** Estudo de coorte, ambispectivo, observacional, analítico e longitudinal. Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos que foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com diagnóstico de choque séptico de acordo com as diretrizes da campanha que sobreviveu à sepsis de 2016, entre 15 de junho de 2015 e 30 de outubro de 2017. A análise foi realizada com estatística descritiva,  $\chi^2$  e T-Student para variáveis de distribuição normal e teste exato de Fisher e U-Mann Whitney para variáveis não paramétricas. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa PSSW SPSS™ 22.0.

**Resultados:** No período considerado, 70 pacientes preencheram os critérios de seleção propostos, dos quais 32 (45.7%) foram a óbito e 38 (54.3%) sobreviveram. Do total de pacientes, trinta e cinco (50%) eram mulheres. O abdome foi a fonte mais frequente de infecção com 44.3%, seguido do pulmão em 25.7%. O serviço mais comum foi Urgências com 38.6% do total de pacientes internados.

**Conclusão:** O  $\Delta\text{Cl}^-$  medido em 24 h com ponto de corte  $\geq 4$  mEq/L é um fator de risco para mortalidade em pacientes com choque séptico e a probabilidade de sobrevida acumulada ao dia 30 é de 38%.

**Palavras-chave:** Choque séptico, solução salina a 0.9%, delta de cloro, mortalidade.

## INTRODUCCIÓN

El choque séptico es un gran reto para los médicos de todo el mundo por el incremento incontrolable de su incidencia anual, falta de comprensión en su fisiopatología, fracaso de tratamientos específicos e importantes secuelas a largo plazo cuando los pacientes sobreviven. Independientemente del grado de desarrollo, ingresos y ubicación geográfica de un país, el choque séptico alcanza una mortalidad hospitalaria de 18 a 35%. Los que más riesgo tienen de desarrollar choque séptico son los hombres, las personas de raza no blanca y aquellos con comorbilidades crónicas. En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), aproximadamente dos de cada cinco pacientes mueren dentro del primer mes, dos veces más que los pacientes sin infección. El choque séptico sigue causando la muerte de los pacientes una vez dados de alta de la UCI y del hospital, con tasas de mortalidad, un año después del alta hospitalaria, que llegan casi al 40 y 80% luego de los cinco años respectivamente.<sup>1</sup>

La epidemiología del choque séptico no se conoce completamente. El principal problema es que es un «diagnóstico» poco utilizado, que se codifica pocas veces en las bases de datos administrativas de los hospitales, lo que hace difícil cuantificar su impacto real.<sup>2</sup> Los sistemas que comúnmente se ven afectados son el respiratorio, el genitourinario y el gastrointestinal, estos sitios están comprometidos en más de 80% de todos los casos de choque séptico. La enfermedad que más

\* Hospital de Especialidades No. 14, UMAE 189, IMSS. Veracruz, México.

† Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.

Recepción: 11/07/2018. Aceptación: 17/04/2019.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en [www.medigraphic.com/medicinacritica](http://www.medigraphic.com/medicinacritica)

comúnmente conlleva a choque séptico es la neumonía. Los organismos causantes más comunes son las bacterias (50% del total de casos son Gram positivas); sin embargo, un pequeño número de pacientes puede sufrir infecciones fúngicas, virales o parasitarias.<sup>3</sup>

La reanimación con cristaloides intravenosos para restaurar el volumen circulatorio en pacientes con choque séptico es fundamental para el tratamiento. Las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis publicadas en el año 2016 recomiendan los cristaloides como el líquido inicial para la reanimación.<sup>4</sup> A nivel mundial la solución salina al 0.9% (SS0.9%) es el cristaloides más utilizado.<sup>5</sup> Debemos considerar que los líquidos son fármacos y, por lo tanto, tienen indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos. La solución salina al 0.9% posee 50% más cloro con respecto a la sangre.<sup>6</sup> Una de las consecuencias de la administración de grandes cantidades de SS0.9% es la alteración en la concentración sérica de cloro y sodio, además de las alteraciones del equilibrio ácido-base.<sup>7</sup> La hipercloremia en la mayoría de los pacientes es iatrogénica y puede evitarse. La acidosis hiperclorémica secundaria a la administración de SS0.9% puede condicionar hipotensión, deterioro de la función renal con necesidad de terapia de reemplazo renal, mayor liberación de citocinas proinflamatorias además de incrementar el riesgo de muerte.<sup>8-10</sup> La hipercloremia es un factor de riesgo para resultados desfavorables y tiene un efecto significativo en el estado ácido-base, tal efecto es observado a través del modelo de Stewart. La acidosis hiperclorémica no sólo depende de la concentración de cloro sérico, la concentración de sodio sérico también es importante (electroneutralidad), la diferencia entre cationes y aniones es responsable de los cambios en el pH. La acidosis metabólica puede mostrarse con cifras normales de cloro sérico que se acompañan de hiponatremia y a su vez, en presencia de hipercloremia con hipernatremia proporcional, puede no causar acidosis metabólica. El cambio «rápido» en la concentración de cloro sérico es más importante que el valor absoluto de cloro para malos resultados.<sup>11,12</sup> Los efectos adversos pueden ser resultado de la hipercloremia *per se*, de la acidosis metabólica o de ambas y definitivamente están asociados a la cantidad y al tipo de líquido administrado, por lo que una adecuada reanimación debe ser una «maniobra correcta en el momento apropiado» y con el «líquido adecuado». <sup>13-15</sup> La asociación entre cantidad de cloro y su relación con acidosis hiperclorémica, lesión renal aguda y muerte en pacientes críticamente enfermos está descrita con volúmenes de reanimación hídrica mayores a 60 mL/kg en las primeras 24 horas, observando una relación directa. Con lo anterior es posible afirmar que los malos resultados del uso de SS0.9% están claramente relacionados con la gravedad del pa-

ciente, el tiempo de infusión del líquido, la cantidad de líquido y la cantidad de cloro administrados.<sup>16</sup> En la actualidad se sabe que el cloro desempeña un papel predominante en los resultados de pacientes críticamente enfermos.<sup>17</sup> Estudios han demostrado que los incrementos moderados de cloro respecto al ingreso ( $\Delta\text{Cl}^-$ ) están asociados con malos resultados independientemente del valor absoluto.<sup>18</sup>

El choque séptico es la principal causa de choque en la UCI (62% de todos los casos). La administración de líquidos es una de las maniobras terapéuticas más frecuentes en los pacientes con choque séptico y la SS0.9% es el líquido más utilizado para su reanimación. La hipercloremia que ocurre como consecuencia del uso de SS0.9% está asociada con malos resultados.

**Objetivo:** utilizar el delta de cloro ( $\Delta\text{Cl}^-$ ) sérico medido a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos como pronóstico de mortalidad en pacientes con choque séptico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue autorizado por el Comité de Investigación y Ética del hospital. No se requirió consentimiento informado debido a tratarse de un estudio de riesgo mínimo y de no intervención. Estudio de cohorte, ambispectivo, longitudinal, descriptivo y analítico. Pacientes con diagnóstico de choque séptico según las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis del año 2016, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo comprendido del 15 de junio del 2015 al 30 de octubre del 2017.

**Criterios de inclusión:** pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de choque séptico según las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis del año 2016, pacientes con cloro sérico al ingreso y 24 horas después y mayores de 18 años. **Criterios de exclusión:** registro de variables incompleto, pacientes menores de 18 años, que mueran antes de 24 horas después de su ingreso, con expedientes y datos incompletos y que inicien tratamiento en nuestra UCI y soliciten traslado a otra unidad médica para continuar manejo. Se obtuvieron muestras de sangre al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y también 24 horas después para medir las variables necesarias del estudio, se realizó el registro de las mismas. Además, se registraron variables generales, hemodinámicas y referentes al equilibrio ácido-base. Se consideró sobreviviente el paciente al ser dado de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos o al llegar al día 30 de estancia. Se calculó el delta del cloro utilizando la siguiente fórmula: delta del cloro = cloro después de 24 horas – cloro al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.

**Análisis estadístico:** los datos obtenidos se presentan como medidas de tendencia central y dispersión.

Las variables de estudio cuantitativas con distribución normal se analizaron con t-Student y las cualitativas con  $\chi^2$ . En las variables con distribución anormal se utilizó prueba exacta de Fisher y U-Mann-Whitney según fuera el caso, se tomó significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ . Se empleó el punto de corte del  $\Delta\text{Cl}^-$  sérico para calcular sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razones de verosimilitud positiva y negativa (RVP y RVN, respectivamente) por medio de tablas de contingencia. Se utilizó razón de momios (*odds ratio* [OR]) para evaluar el punto del  $\Delta\text{Cl}^-$  sérico para establecer el riesgo relativo para mortalidad. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa PSSW SPSSTM 22.0.

## RESULTADOS

En el periodo considerado, 70 pacientes cumplieron con los criterios de selección planteados, de los cuales 32 (45.7%) fallecieron y 38 (54.3%) sobrevivieron. No se observó diferencia significativa en la edad promedio de ambos grupos (sobrevivientes  $51.81 \pm 17.22$  vs no sobrevivientes  $56.18 \pm 17.77$ ). Tampoco existió diferencia significativa en los días de ventilación mecánica (DVM) entre los sobrevivientes  $5.15 \pm 3.33$  y los no sobrevivientes  $4.5 \pm 4.26$ . Del total

de pacientes, 35 (50%) fueron mujeres. El abdomen fue el foco de infección más frecuente con 44.3%, seguido por el pulmonar en 25.7%. El servicio de procedencia más común fue Urgencias con 38.6% del total de pacientes ingresados. La incidencia de comorbilidades no fue diferente en ambos grupos. Los resultados del análisis de regresión logística y el resto de las características generales de los pacientes se detallan en la *Tabla 1*.

La prueba t de Student mostró diferencias significativas en las variables  $\text{HCO}_3^-$ , AG, albumina,  $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^-)$  y SAPS II a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos con respecto al grupo de sobrevivientes vs fallecidos. Las variables que no se distribuyeron normalmente en cada grupo fueron analizadas por medio de la prueba U de Mann-Whitney, observando que hubo diferencia significativa en el valor de lactato y  $\Delta\text{Cl}^-$  a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos entre los pacientes que sobrevivieron en comparación con los que fallecieron ( $p < 0.05$ , en todos los casos). Por otra parte, el balance de líquidos a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos no fue diferente entre ambos grupos (*Tabla 2*).

Las variables que mostraron diferencias significativas entre el grupo de sobrevivientes y fallecidos fueron analizadas mediante curvas de correspondencia (curvas ROC), las que presentaron significancia estadística

**Tabla 1: Características generales de los pacientes con diagnóstico de choque séptico ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos.**

Variable	Características			Regresión logística binaria y análisis de mortalidad			
	Población Total (n = 70)	Sobrevivientes 30 días (n = 38)	Fallecidos 30 días (n = 32)	p	OR	IC 95%	p
Edad (años)	53.8 ± 17.4	51.81 ± 17.22	56.18 ± 17.77	0.302*			
IMC	29.05 ± 6.8	29.88 ± 6.44	28.07 ± 7.37	0.175**			
DVM	4.85 ± 3.77	5.15 ± 3.33	4.5 ± 4.26	0.120**			
Masculino	35 (50%)	20	15	0.631*	0.794	0.310-2.037	0.632
Sin comorbilidad	23 (32.9%)	16	7	0.073*	0.385	0.134-1.108	0.077
DM	28 (40%)	14	14	0.557*	1.333	0.510-3.483	0.557
HAS	27 (38.6%)	12	15	0.190*	1.912	0.721-5.067	0.193
ERC	9 (12.9%)	5	4	0.935**	0.648	0.150-2.794	0.560
Foco infeccioso							
Abdominal	31	17	14	0.808*			
Pulmonar	18	10	8				
Urinario	15	8	7				
Cardíaco	2	1	1				
Tejidos blandos	2	1	1				
Mediastino	2	1	1				
Lactato 24 h > 2 mmol/L	46 (65.7%)	18	28	0.000**	7.778	2.283-26.503	0.001
$\text{HCO}_3^-$ 24 h < 20 mEq/L	34 (48.6%)	11	23	0.000*	6.273	2.213-17.779	0.001
SAPS II 24 h ≥ 64	38 (54.3%)	13	25	0.000*	6.868	2.348-20.086	0.000
$(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^-)$ 24 h < 30 mEq/L	30 (42.9%)	10	20	0.002*	4.667	1.688-12.898	0.003
$\Delta\text{Cl}^-$ 24 h ≥ 4 mEq/L	28 (40%)	10	18	0.011*	3.600	1.318-9.831	0.012

IMC = índice de masa corporal, DVM = días de ventilación mecánica, DM = diabetes mellitus, HAS = hipertensión arterial sistémica, ERC = enfermedad renal crónica,  $\text{HCO}_3^-$  = bicarbonato, SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score*,  $\text{Na}^+$  = sodio,  $\Delta\text{Cl}^-$  = delta de cloro.

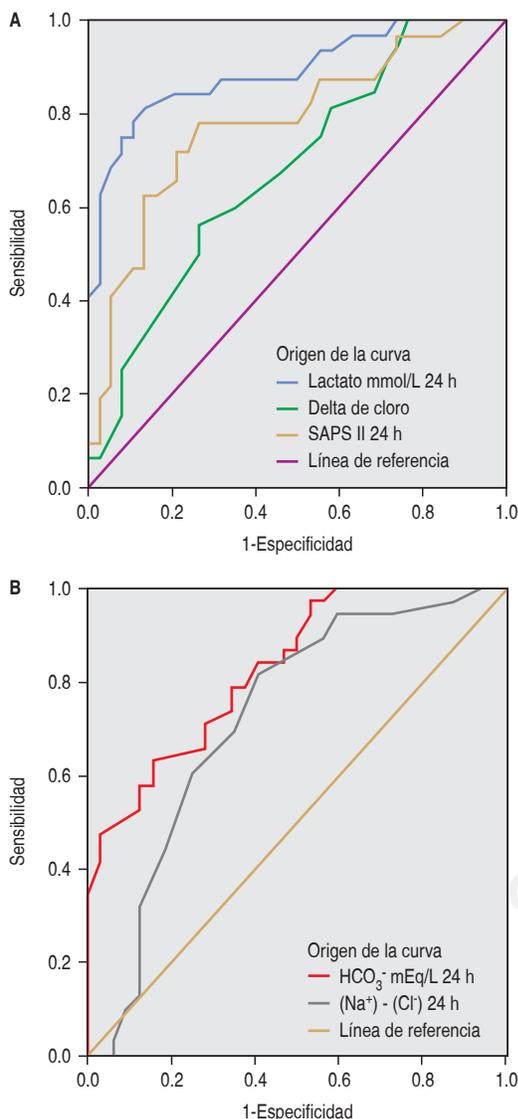
\*t de Student, \*\*U-Mann Whitney,  $\chi^2$ , \*\*prueba exacta de Fisher. Fuente: Directa.

**Tabla 2: Valores promedio de los factores predictores de mortalidad a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.**

Variable	Población total (n = 70)	Sobrevivientes (n = 38)	Fallecidos (n = 32)	p
Lactato 24 h	4.48 ± 4.35	2.06 ± 1.29	7.35 ± 4.95	0.000**
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 24 h	18.82 ± 5.37	21.67 ± 3.91	15.43 ± 4.92	0.000*
Balance de líquidos 24 h	3,877 ± 2,912	4,059 ± 2,986	3,659 ± 2,853	0.520**
AG 24 h	12.54 ± 6.48	11.0 ± 5.20	14.37 ± 7.41	0.035*
Albumina 24 h	2.44 ± 0.63	2.58 ± 0.68	2.27 ± 0.52	0.036*
$\Delta\text{Cl}^-$ 24 h	1.42 ± 5.23	-0.13 ± 5.26	3.28 ± 4.62	0.009**
(Na <sup>+</sup> ) - (Cl <sup>-</sup> ) 24 h	31.34 ± 4.29	32.63 ± 3.11	29.81 ± 5.0	0.008*
SAPS II 24 h	64.47 ± 14.92	58.02 ± 14.27	72.12 ± 11.87	0.000*

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = bicarbonato, AG = anión Gap, SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score*,  $\Delta\text{Cl}^-$  = delta de cloro.

\*t de Student, \*\*U-Mann Whitney. Fuente: Directa.

**Figura 1: Curvas ROC para las variables lactato,  $\Delta\text{Cl}^-$ , SAPS II, (Na<sup>+</sup>) - (Cl<sup>-</sup>) y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.**

ca con mejor área bajo la curva (ABC) fueron: lactato,  $\Delta\text{Cl}^-$  y SAPS II después de 24 horas. El punto de corte óptimo para predecir mortalidad para el lactato fue  $\geq 2$  mmol/L, para el  $\Delta\text{Cl}^-$  (con mejor compromiso entre la sensibilidad y la especificidad) fue  $\geq 4$  mEq/L y para el SAPS II fue  $\geq 64.0$ . El ABC para el lactato (azul oscuro) es de 0.891 (IC 95%: 0.813-0.970, p = 0.000); el ABC para el  $\Delta\text{Cl}^-$  (verde oscuro) es de 0.681 (IC 95%: 0.557-0.805, p = 0.009); el ABC para SAPS II (café claro) es de 0.782 (IC 95%: 0.671-0.893, p = 0.000) (Figura 1A). Para la variable (Na<sup>+</sup>) - (Cl<sup>-</sup>) después de 24 horas el punto de corte óptimo fue de  $\leq 30$  mEq y para la variable HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> después de 24 horas, el punto de corte óptimo fue de  $\leq 20$  mEq/L. El ABC para (Na<sup>+</sup>) - (Cl<sup>-</sup>) (gris oscuro) es de 0.725 (IC 95%: 0.599-0.850, p = 0.001); el ABC para HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (rojo) es de 0.829 (IC 95%: 0.737-0.921, p = 0.000) (Figura 1B).

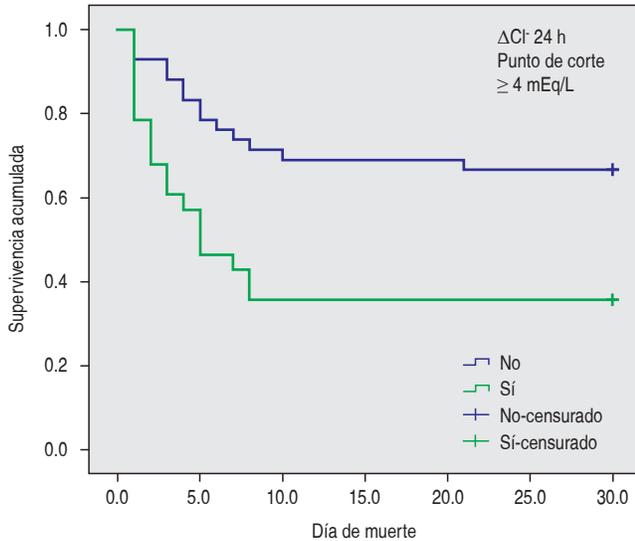
Los resultados de los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud después de 24 horas fueron para  $\Delta\text{Cl}^-$  con punto de corte  $\geq 4$  mEq/L: S, 56%; E, 74%; VPP, 64%; VPN, 67%; RVP, 2.15. Para fines comparativos, los valores obtenidos para SAPS II 24 horas, Lactato 24 horas, (Na<sup>+</sup>) - (Cl<sup>-</sup>) 24 horas y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> después de 24 horas, con puntos de corte óptimos se detallan en la Tabla 3. Cuando los pacientes de la muestra presentaron valor  $\Delta\text{Cl}^- \geq 4$  mEq/L el riesgo relativo para mortalidad aumenta 3.6 (IC 95%: 1.318-9.831; p = 0.012), siendo estadísticamente significativo.

Cuando se toma el nivel de  $\Delta\text{Cl}^-$  después de 24 horas con punto de corte  $\geq 4$  mEq/L como factor de riesgo para presentar mortalidad, la probabilidad de supervivencia acumulada al día 30 es de 38%. En la Figura 2 se muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier a los 30 días. Los pacientes expuestos a un valor de  $\Delta\text{Cl}^- \geq 4$  mEq/L después de 24 horas (línea verde) y los no expuestos con un valor de  $\Delta\text{Cl}^- < 4$  mEq/L después de 24 horas (línea azul). Con una diferencia estadísticamente significativa (Log Rank de Mantel-Cox: 8.074, p = 0.004).

**Tabla 3: Valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para las variables lactato,  $\Delta\text{Cl}^-$ , SAPS II, (Na<sup>+</sup>) - (Cl<sup>-</sup>) y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.**

Variable	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	RVN
SAPS II 24 h	78	66	66	78	2.29	0.33
Lactato 24 h >2 mmol/L	88	53	61	83	1.87	0.23
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 24 h <20 mEq/L	72	71	68	75	2.48	0.39
(Na <sup>+</sup> ) - (Cl <sup>-</sup> ) 24 h <30 mEq/L	63	74	67	70	2.42	0.5
$\Delta\text{Cl}^-$ 24 h $\geq 4$ mEq/L	56	74	64	67	2.15	0.59

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = bicarbonato, SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score*,  $\Delta\text{Cl}^-$  = delta de cloro, Na<sup>+</sup> = sodio, Cl<sup>-</sup> = cloro. S = sensibilidad, E = especificidad, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo, RVP = razón de verosimilitud positiva, RVN = razón de verosimilitud negativa. Fuente: Directa.



**Figura 2:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier a los 30 días. Pacientes expuestos a un valor de  $\Delta Cl^- \geq 4$  mEq/L después de 24 horas y los no expuestos con un valor de  $\Delta Cl^- < 4$  mEq/L después de 24 horas.

## DISCUSIÓN

En la práctica clínica actual de las Unidades de Cuidados Intensivos a nivel mundial la administración de fluidos aún es muy heterogénea, las aproximaciones que sugieren la evaluación de la respuesta a volumen todavía no se implementan de forma universal, tal como se hizo patente en el estudio realizado por los investigadores del grupo FENICE, aún suelen administrarse rutinariamente grandes cantidades de fluidos intravenosos para incrementar el volumen de estrés en el lado venoso de la circulación. La solución salina «normal» (solución de cloruro de sodio al 0.9%) y coloides suspendidos en solución salina a menudo son administrados por la característica de «isotonicidad» con el plasma. Sin embargo, los niveles suprafiológicos de cloro y la falta de buffer conllevan a incremento de la morbimortalidad en los diferentes grupos de pacientes críticamente enfermos.<sup>19</sup> Sen y colaboradores documentaron la asociación entre carga administrada de cloro y su relación con acidosis hiperclorémica, lesión renal aguda y muerte en pacientes críticamente enfermos con volúmenes de reanimación hídrica mayores de 60 mL/kg en las primeras 24 horas, encontrando una relación directa. La tasa de acidosis hiperclorémica, lesión renal aguda y mortalidad hospitalaria incrementaron significativamente a medida que aumentaba la carga de cloro ( $p < 0.001$ ).<sup>20</sup> En nuestro estudio podemos inferir que la carga administrada de cloro fue menor en el grupo de sobrevivientes vs fallecidos a través del  $\Delta Cl^-$  medido a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos con valores de  $-0.13 \pm 5.26$  vs  $3.28 \pm 4.62$ , respectivamente, y relevancia

estadística con  $p = 0.009$ . Aunque no existió diferencia estadísticamente significativa en el balance de líquidos después de 24 horas en ambos grupos,  $4,059 \pm 2,986$  para sobrevivientes y  $3,659 \pm 2,853$  para los fallecidos. Tenemos la limitación de no saber las cantidades proporcionales utilizadas de cada cristaloides en ambos grupos de estudio, pero la evaluación de respuesta a volumen y el tipo de soluciones utilizadas en nuestro hospital no difieren de la literatura mundial.

Los efectos fisiológicos de la acidosis hiperclorémica no deberían despreciarse, hay estudios que describen la presencia de hipercloremia hasta en 80% de los pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos polivalente. Cuando se infunden grandes cantidades de solución salina al 0.9%, el riñón tarda en excretar el exceso de cloro y si consideramos que 50% de los pacientes críticamente enfermos presenta algún grado de lesión renal aguda la situación es más compleja.<sup>21,22</sup> La diferencia sodio-cloro ( $Na^+ - Cl^-$ ) puede valorar de manera simple el papel de la hipercloremia en las alteraciones ácido-base. De acuerdo con la teoría de Stewart, el principal componente de la acidosis metabólica con disminución de la diferencia ( $Na^+ - Cl^-$ ) sería la hipercloremia. En nuestro estudio, la diferencia ( $Na^+ - Cl^-$ ) tuvo una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos con  $32.63 \pm 3.11$  para los sobrevivientes y  $29.81 \pm 5.0$  para los fallecidos con  $p = 0.008$ . Incluso con incremento del riesgo de muerte OR 4.667 (IC 95%; 1.688-12.898,  $p = 0.003$ ) cuando el punto de corte es  $\leq 30$  mEq con un ABC de 0.725 (IC 95%; 0.599-0.850,  $p = 0.001$ ). Recientemente una cohorte que incluyó 1,609 pacientes demostró que la acidosis metabólica causada por lactato y por aniones no medidos son predictores independientes de mortalidad OR 1.14 (IC 95% 1.08-1.20,  $p = 0.0001$ ) y OR 1.04 (IC 95% 1.02-1.08,  $p = 0.0001$ ) respectivamente, pero que la acidosis metabólica por cloro no tiene relevancia estadística OR 0.83 (IC 95% 0.84-2.02,  $p = 0.68$ ). Pacientes con acidosis metabólica por lactato y por aniones no medidos, pero no con acidosis hiperclorémica, tienen una mayor mortalidad en comparación con los pacientes sin acidosis metabólica (17.7, 12.7 y 4.9%, respectivamente  $p \leq 0.05$ ).<sup>23</sup> Los efectos adversos por cloro se relacionan con la diferencia o la relación que exista entre las principales cargas positivas y negativas ( $Na^+ - Cl^-$ ) y no sólo con un valor absoluto de cloro sérico, además de los cambios (delta) en el cloro sérico respecto a su ingreso. Los efectos adversos de la hipercloremia dependen de la alteración del principio de electroneutralidad que se describe por medio del enfoque de Stewart.<sup>24</sup>

Los malos resultados de la hipercloremia están relacionados con la gravedad del paciente, tiempo de infusión del líquido, cantidad de líquido administrado y la carga de cloro.<sup>25</sup> El SAPS II de ingreso en ambos

grupos presenta diferencias estadísticas desde su ingreso con  $65.07 \pm 14.9$  vs  $72.93 \pm 9.10$  en el grupo de sobrevivientes vs fallecidos respectivamente con  $p = 0.009$ , esta diferencia se mantiene después de 24 horas con  $58.02 \pm 14.27$  vs  $72.12 \pm 11.87$  y  $p = 0.000$ . El punto de corte óptimo para predecir mortalidad del SAPS II después de 24 horas fue de  $\geq 64.0$  puntos incrementando el riesgo de muerte 6.868 veces. Con los números comentados previamente es más que evidente que en los pacientes críticamente enfermos la gravedad sigue siendo la piedra angular del desenlace, el ABC para SAPS II reportada en nuestro estudio es de 0.782 (IC 95%: 0.671-0.893,  $p = 0.000$ ) y que los efectos adversos de la hipercloremia son un factor de riesgo agregado. Es interesante el concepto «tiempo de infusión del líquido», en este caso con alto contenido de cloro, por esta razón evaluamos el  $\Delta\text{Cl}^-$  a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos encontrando un punto de corte óptimo  $\geq 4$  mEq/L con un incremento en el riesgo de muerte de 3.6 veces y ABC 0.681 (IC 95%: 0.557-0.805,  $p = 0.009$ ). Nuestros resultados coinciden con estudios previos, aunque  $\Delta\text{Cl}^-$  después de 24 horas para nosotros es menor. Entonces, la reanimación intravenosa con líquidos con alto contenido de cloro es un factor de riesgo para desarrollar lesión renal aguda (RR 1.64; IC 95%: 1.27 a 2.13;  $p \leq 0.001$ ), acidosis metabólica hiperclorémica (RR 2.87; IC 95%: 1.95 a 4.21;  $p \leq 0.001$ ) y muerte; cambios en el cloro sérico  $\geq 10$  mEq/L respecto al basal incrementan el riesgo de muerte de manera independiente.<sup>26,27</sup> Se han criticado los diversos estudios en cuanto a planeación, metodología y medición de las cifras de cloro (que algunos han omitido), por lo que, en este punto, se necesitan más estudios para confirmar el impacto real sobre la mortalidad de las cifras absolutas de cloro, pero el  $\Delta\text{Cl}^-$  es una variable consistentemente asociada con muerte en los diferentes estudios.<sup>27</sup>

Recientemente Suetrong y colaboradores demostraron que el riesgo de lesión renal aguda y muerte es independiente de la cifra de cloro sérico, no así del  $\Delta\text{Cl}^-$  medido después de 48 horas, obteniendo un punto de corte óptimo  $\geq 5$  mEq/L, lo que deja de manifiesto que la velocidad de cambio del cloro sérico es un factor importante en los resultados, no así la cifra de cloro absoluta.<sup>28,29</sup>

## CONCLUSIÓN

El  $\Delta\text{Cl}^-$  medido después de 24 horas con punto de corte  $\geq 4$  mEq/L es un factor de riesgo para mortalidad en los pacientes con choque séptico, la probabilidad de supervivencia acumulada al día 30 es de 38%. Los malos resultados están relacionados con la gravedad del paciente, tiempo de infusión del líquido y la carga de

cloro administrado. Los efectos adversos de la hipercloremia dependen de la alteración del principio de electroneutralidad que se describe por medio del enfoque de Stewart y de la velocidad de cambio del cloro sérico respecto a su ingreso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(1):61-69.
2. Wang HE, Donnelly JP, Shapiro NI, Hohmann SF, Levitan EB. Hospital variations in severe sepsis mortality. *Am J Med Qual*. 2015;30(4):328-336.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-1310.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
5. Sen A, Keener CM, Sileanu FE, Foldes E, Clermont G, Murugan R, et al. Chloride content of fluids used for large-volume resuscitation is associated with reduced survival. *Crit Care Med*. 2017;45(2):e146-e153.
6. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1243-1251.
7. 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.
8. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*. 2006;130(4):962-967.
9. 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.
10. Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(4):R686-R692.
11. Adrogue HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int*. 2009;76(12):1239-1247.
12. Nagaoka D, Nassar-Junior AP, 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):525-531.
13. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloremia and acidosis. *Br J Anaesth*. 2008;101(2):141-150.
14. Sánchez DJ, Monares ZE, Rodríguez ZC, Díaz EA. Protocolos de reanimación en choque séptico. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2015;60(4):261-265.
15. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the split randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701-1710.
16. Heung M, Yessayan L. Has the time come to abandon chloride-rich resuscitation fluids? *Ann Transl Med*. 2017;5(1):12.
17. Van Regenmortel N, Jorens PG, Malbrain ML. Fluid management before, during and after elective surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(4):390-395.
18. 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.
19. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettita V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1529-1537.

20. Sen A, Keener CM, Sileanu FE, Foldes E, Clermont G, Murugan R, et al. Chloride content of fluids used for large-volume resuscitation is associated with reduced survival. *Crit Care Med*. 2017;45(2):e146-e153.
21. Závada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, Calzavacca P, Gajic O, Clermont G, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3911-3918.
22. Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care*. 2003;7(3):R41-R45.
23. Masevicius FD, Rubatto Birri PN, Risso Vazquez A, Zechner FE, Motta MF, Valenzuela Espinoza ED, et al. Relationship of at admission lactate, unmeasured anions, and chloride to the outcome of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2017;45(12):e1233-e1239.
24. Cortés-Román JS, Sánchez-Díaz JS, García-Méndez RC, Martínez-Rodríguez EA, Peniche-Moguel KG, Díaz-Gutiérrez SP, et al. Diferencia sodio/cloro e índice cloro/sodio como predictores de mortalidad en choque séptico. *Med Int Méx*. 2017;33(3):335-343.
25. Sánchez-Díaz JS, Monares-Zepeda E, Meneses-Olguín C, Rodríguez-Martínez EA, García-Méndez RC, Peniche-Moguel KG, et al. Soluciones balanceadas: cloro el «nuevo villano». *Med Crit*. 2017;31(3):152-158.
26. 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.
27. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1897-1905.
28. 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.

**Patrocinios y relación de conflicto de intereses:** El presente trabajo no recibió patrocinios, sólo se utilizaron recursos propios de la Unidad de Cuidados Intensivos. Los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

*Correspondencia:*

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz  
Av. Cuauhtémoc S/N,  
Formando Hogar, 91897,  
Veracruz, Veracruz.  
Teléfono: (229) 934 3500  
E-mail: drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com