

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

Vol. 40. No. 1 Enero-Marzo 2017

pp 47-53

Efectos de la sobrecarga hídrica y electrolítica en el perioperatorio

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Cap. Nav. Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano,** Dr. Martín Aguilar-Montiel,***
 Dr. Lenin Rendón-Jaramillo,*** Dra. Jennifer Sánchez-Jurado,*** Dr. Enrique Roldán-Rodríguez,***
 Dra. Dulce María Carrillo-Córdova****

- * Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de División de Áreas Críticas. Centro Nacional de Investigación y Atención a Quemados. Instituto Nacional de Rehabilitación. Profesor Escuela Médico Naval.
- ** Director de la Escuela Médico Naval.
- *** Servicio de Anestesiología. Hospital General de México.
- **** Pasante de Servicio Social. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

Solicitud de sobretiros:
 Dr. Raúl Carrillo-Esper
 Servicio de Terapia Intensiva. CENIAQ.
 Instituto Nacional de Rehabilitación.
 E-mail: revistacma@comexane.org

Recibido para publicación: 20-10-2016
 Aceptado para publicación: 06-01-2017

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Los líquidos intravenosos son fundamentales en el tratamiento de pacientes en el perioperatorio; sin embargo, su administración no está exenta de riesgos y complicaciones. Se propone un modelo de uso de líquidos en el perioperatorio, con base en una terapia dirigida por metas, que puede ser adaptada a diferentes escenarios clínicos. Los líquidos deben ser utilizados como fármacos, si se toma en cuenta su farmacocinética, indicaciones, dosis, costo-efectividad, riesgo-beneficio y efectos adversos, individualizando la prescripción con base en las peculiaridades de cada escenario clínico.

Palabras clave: Reanimación, líquidos intravenosos, complicaciones, terapia dirigida por metas.

SUMMARY

Intravenous fluids are essential in the management of patients in the perioperative period, however their administration is not free from risks and complications. It is proposed a model of use of fluids in the perioperative period, based in a goal directed-therapy, that can be adapted to different clinical scenarios. Liquids should be used as pharmaceuticals, taking into account their pharmacokinetics, indications, dose, cost-effectiveness, risk-benefit and adverse effects, individualizing the prescription based on the characteristics of each clinical scenario.

Key words: Reanimation, intravenous fluids, complications, goal directed therapy.

Los diferentes tipos de líquidos que se utilizan en el perioperatorio, cristaloides y coloides, se conceptualizan actualmente como medicamentos debido a que siguen los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos propios de los fármacos. Con base en este concepto son unos de los medicamentos más empleados en la práctica clínica y en especial en el período perioperatorio. De manera global son utilizados para: 1) la reanimación de los diferentes estados de choque, 2) mantener un adecuado volumen intravascular, 3) vehículo para dilución de medicamentos, 4) mantener el equilibrio hidroelectrolítico, 5) permeabilizar accesos vasculares, 6) protección renal, en

especial después del uso de medios de contraste, y 7) mantener el estado hemodinámico y la perfusión hística, entre otros. De esta manera los líquidos en sus diferentes presentaciones, ya sea cristaloides o coloides, se utilizan cotidianamente en la práctica de prácticamente todas las especialidades y revisten especial importancia en el período perioperatorio.

Pero como con todo medicamento es frecuente que las dosis empleadas sobreponen los requerimientos, lo que trae como consecuencia la sobrecarga hídrica y electrolítica, complicación que habitualmente es poco valorada pero que tiene efectos deletéreos significativos que impactan en

los días de estancia hospitalaria, complicaciones, costos de atención y mortalidad. El objetivo de este trabajo es revisar conceptos actuales relacionados a este tema de gran interés para el anestesiólogo y todos aquellos que están interesados en la medicina perioperatoria.

Principios generales

Es importante mencionar que la composición y equilibrio hidroelectrolítico del plasma, volumen y contenido intravascular, se mantiene estrechamente por una compleja interrelación físico-química, hormonal y celular (membranas fosfolipídicas), ya que ésta debe de mantenerse en un estrecho equilibrio con los compartimentos intersticial e intracelular. Las soluciones que se emplean en la práctica clínica son antifisiológicas y no balanceadas (con excepción probable del plasmalyte, que se considera una solución cristaloide balanceada) debido a que no mantienen la composición plasmática y alteran de manera significativa la composición del espacio y líquido en el que se infunden, en especial cuando se utilizan en cantidades mayores a lo recomendado, lo que puede dar como resultado un desequilibrio fisicoquímico, molecular, celular y de distribución, concentración y balance entre los diferentes compartimentos corporales. Park demostró las modificaciones en la concentración de electrolitos séricos posterior a la infusión de dosis elevadas de solución salina al 0.9%, lo que da una aproximación a las modificaciones del compartimento intravascular y su impacto en la función multisistémica⁽¹⁾.

El sodio y el cloro son los principales determinantes de las fuerzas coloidosmóticas tanto en el plasma como en el intersticio, debido a que representan el 80% de la osmolalidad. Las proteínas plasmáticas no permeables atraen iones cargados positivamente y repelen los negativos, lo que mantiene una difusión pasiva transmembrana para mantener la electroneutralidad, lo que se conoce como equilibrio de Gibbs-Donnan. De esta manera se mantiene un estado estable cuando la osmolalidad plasmática es 1 mOsm/L mayor que la del espacio intersticial, y la presión hidrostática capilar se opone al movimiento osmótico del agua dentro del espacio intravascular⁽²⁾.

Para mantener el volumen celular bajo condiciones de osmolalidad intersticial constante, el transporte de moléculas osmóticamente activas a través de una membrana celular (principalmente sodio y potasio), debe de contrabalancearse con las fuerzas osmóticas intracelulares impuestas por proteínas aniónicas de alto peso molecular, proceso al que se ha denominado doble efecto Donnan. Uno de los principales roles de los electrolitos y su homeostasis es la distribución de líquidos a nivel microcirculatorio a través de los diferentes compartimentos. Las presiones hidrostática y coloidosmótica y su interacción con el endotelio, el glicocalix y la membrana celular son los principales determinantes de la distribución de

líquidos entre el espacio intravascular y el intersticio, mientras que los cambios en la osmolalidad intra- y extracelular son, por lo general, seguidos por movimientos de agua, lo que determina el volumen intracelular^(3,4).

Sobrecarga de sodio y cloro

El sodio es el principal catión que se infunde con las soluciones cristaloïdes balanceadas y no balanceadas. La solución salina al 0.9% tiene una concentración 154 meq/L de sodio, lo que representa 3.4 g/L de este catión. Es importante que conforme se incrementa el volumen infundido la dosis ministrada es mayor, lo que representa una carga excesiva que rebasa los mecanismos de eliminación renal, en especial cuando existe disfunción renal o en pacientes con baja reserva renal. Es importante mencionar que en la mayoría de las situaciones se rebasa con mucho el aporte de sodio con base en los requerimientos diarios (1 a 2 mmol/L), representando este exceso con base en líquidos de mantenimiento, bolos de solución cristaloide y dilución de medicamentos. Hasta un 27% de los enfermos que ingresan a un hospital desarrollan hipernatremia, alteración que se asocia a incremento de la mortalidad, días de ventilación mecánica y estancia hospitalaria⁽⁵⁾ (*Figura 1*).

El cloro es el principal anión infundido con el empleo de soluciones cristaloïdes, su concentración correlaciona con la del sodio para mantener la electroneutralidad. La solución salina al 0.9%, el Ringer lactado y el plasmalyte contienen 154 meq/L, 109 meq/L y 98 meq/L de cloro respectivamente. Su excesiva ministración conlleva a hiperclorolemia y acidosis metabólica hiperclorémica. Pero no todo el cloro proviene del aportado de manera exógena, Kellum en un modelo canino

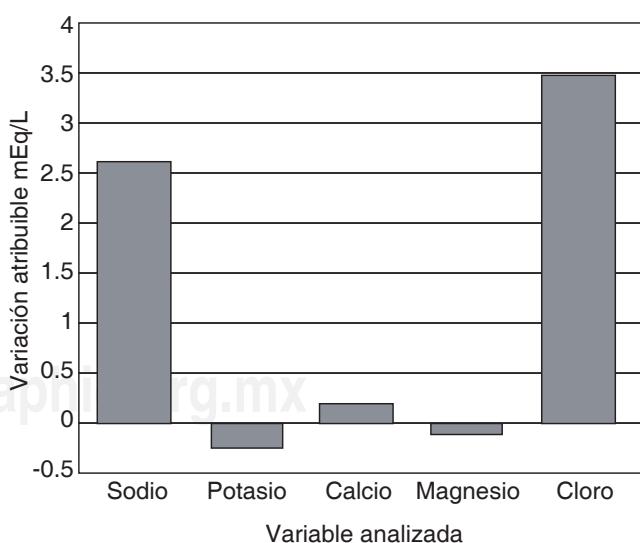


Figura 1. Cambios en la concentración de electrolitos plasmáticos posterior a la infusión de solución salina al 0.9%.

de endotoxemia demostró que el cloro exógeno representa un 30%, el resto proviene del movimiento transmembrana de cloro del intersticial al intravascular, determinado por un cambio en el potencial de membrana y por modificaciones en el efecto Gibbs-Donnan secundario a la infusión de líquidos, eventos que se amplifican cuando existe disfunción o baja reserva renal. De esta manera el incremento en los niveles de cloro en sangre se ve amplificado por el efecto de la disfunción eléctrica y de membrana secundaria al proceso inflamatorio, lo que se presenta en un buen número de escenarios en el perioperatorio⁽⁶⁾.

Efectos sistémicos de la sobrecarga hídrica

La sobrecarga hídrica tiene efectos deletéreos multisistémicos, de los que destacan los siguientes:

Renal

La sobrecarga de líquidos y en especial la hiperclorémia condicionan alteraciones del flujo sanguíneo renal, de la filtración glomerular y de la perfusión renal cortical debido a que condicionan vasoconstricción de la arteriola glomerular aferente. Se ha demostrado que la disminución en la velocidad de infusión y en la cantidad de cloro se asocia a disminución en la mortalidad y en los requerimientos de terapia de reemplazo renal. In vitro el incremento en las concentraciones de cloro a nivel tubular condicionan despolarización de la membrana basolateral. El aumento de la concentración de sodio y cloro en la mácula densa simulan liberación de ATP, lo que resulta en la síntesis de adenosina, que activa el mecanismo de retroalimentación tubular y condiciona una mayor vasoconstricción de la arteriola aferente a nivel glomerular. Una reanimación exagerada, sobrepasa los requerimientos de volumen condiciona además edema intersticial renal, lo que en conjunto con otros mecanismos fisiopatológicos, en especial incremento de la presión venosa de retorno, incrementa el riesgo de disfunción renal aguda y condiciona lo que se ha denominado síndrome de compartimento renal. Varios estudios han demostrado que el limitar el aporte de líquidos, en especial de soluciones cristaloides no balanceadas, al restringir la infusión de sodio y en especial de cloro, disminuye el riesgo de lesión renal aguda, muerte, alteraciones ácido base, en especial acidosis metabólica hiperclorémica y requerimientos de terapia de reemplazo renal⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Uno de los objetivos tradicionales de reanimación de optimización de volumen intravascular es la presencia de una diuresis adecuada, habitualmente cuantificada por arriba de 1 mL/kg/h. Se ha descrito en algunos escenarios donde el enfermo continúa con oliguria a pesar de la optimización del estado hemodinámico y del volumen intravascular. En estos pacientes el infundir más líquidos es contraproducente, debido

a que de manera paradójica, el balance positivo perpetúa y amplifica la lesión renal. A este fenómeno se le ha denominado la «paradoja renal», y ha dejado en claro que se debe de hacer una evaluación minuciosa de la oliguria una vez reanimado el enfermo, debido a que se puede estar frente a un cuadro de ataque renal agudo, en el que es contraproducente seguir infundiendo líquidos, en especial soluciones cristaloides no balanceadas o coloides del tipo de los hidroxietilalmidones, estos últimos en especial en los pacientes con sepsis, en quienes están contraindicados⁽¹¹⁾.

Hemodinámico

La sobrecarga hídrica favorece la disfunción endotelial, la lesión del glicocalix y la fuga de líquido al espacio intersticial. De esta manera el edema generado como efecto secundario no es cuestión de estética, sino que tiene graves consecuencias a nivel cardiaco, vascular, hemodinámico y sistémico, impactando de manera negativa en la perfusión microcirculatoria y en el aporte tisular de oxígeno. Diversos estudios han mostrado que la hiperclorémia, en especial cuando se asocia a acidosis, es deletérea para el estado hemodinámico, siendo marcador y factor de riesgo para mortalidad⁽¹²⁾.

La inestabilidad hemodinámica que se presenta en los enfermos graves se relaciona directamente con un proceso proinflamatorio de etiología multifactorial, que induce vasodilatación y depresión miocárdica. Como parte de los mediadores moleculares de este estado se tienen a las citocinas proinflamatorias, que se ha demostrado incrementan sus niveles cuando se presenta un balance positivo e hiperclorémia, en especial posterior a reanimaciones agresivas en pacientes con sepsis, politrauma y quemaduras^(13,14).

Pulmonar

El pulmón es uno de los órganos de choque por excelencia de la sobrecarga hídrica, en especial en el entorno de la inflamación sistémica. El incremento de la presión hidrostática, asociada a un incremento de la permeabilidad y al daño estructural endotelial favorece el desarrollo de edema pulmonar. Este edema no sólo tiene un sustrato mecánico-hidrostático sino que también está asociado a complejas alteraciones estructurales que repercuten en la integridad de la membrana alvéolo-capilar y de los neumocitos alveolares, en especial los de tipo II, los cuales sintetizan surfactante. Este edema condiciona entre otras cosas incremento de la tensión intersticial y colapso alveolar, que se manifiesta con incremento del cortocircuito intrapulmonar, alteraciones en la relación ventilación perfusión, una mala distribución del gasto cardiaco e hipoxemia, lo que condiciona incremento en el riesgo de requerimientos de intubación y ventilación

mecánica. Es importante mencionar que la reabsorción del líquido intersticial pulmonar es a través de los linfáticos. En estados de sobrecarga hídrica, en especial cuando existe incremento de la presión venosa y auricular de retorno, la función linfática se ve disminuida, lo que perpetúa el edema pulmonar y enlentece su resolución⁽¹⁵⁾.

Otros efectos deletéreos multisistémicos

La sobrecarga hídrica, en especial en el período perioperatorio, condiciona un incremento en el riesgo para dehiscencia de anastomosis y heridas quirúrgicas, infección del sitio quirúrgico, íleo, delirium y disfunción cognitiva, días de hospitalización, dolor postoperatorio, retardo en el inicio de la nutrición, hipertensión intracraaneana, hipertensión intraabdominal, síndrome de compartimento abdominal, hipoperfusión esplácica, hepatitis isquémica y dilución de factores de coagulación con el consecuente incremento del riesgo de coagulopatía y hemorragia (Cuadro I)⁽¹⁶⁾.

Fases de la reanimación

Los líquidos endovenosos, se han convertido en uno de los pilares del arsenal terapéutico intrahospitalario. Se utilizan de manera cotidiana para el tratamiento de una gran cantidad de escenarios clínicos, que van de la reposición hídrica y vehículo para la ministración de medicamentos al manejo del estado de choque, entre otros. La prescripción de las diferentes soluciones se hace de manera liberal y sin considerar el daño potencial que éste puede generar. Estudios han demostrado que hasta uno de cada cinco pacientes tiene un mal tratamiento de su terapia hídrica, estos hallazgos se encuentran predominantemente en pacientes hipoperfundidos con pobre reposición, o en pacientes con retención de líquidos, edema y desequilibrio hidroelectrolítico⁽¹⁾.

Se debe considerar la terapia hídrica bajo las mismas condiciones de prescripción de un medicamento. Dentro de los efectos adversos asociados a su uso, en especial durante la reanimación, se han descrito sobrecarga de volumen, lesión tisular, disfunciones orgánicas (cerebral, renal, pulmonar),

Cuadro I. Complicaciones de la sobrecarga hídrica.

Sistema/órgano	Complicación	Factor de riesgo modificable	Mecanismo fisiopatológico
Sistema nervioso central	Delirio	Hipernatremia	Carga excesiva de sodio Incapacidad renal para eliminar exceso de sodio Edema renal
Renal/metabólico	Incremento de la falla renal Empeoramiento de lesión renal	Elevación de la presión venosa central Soluciones balanceadas	Vasoconstricción renal inducida por cloro/solución parecido al DIF del plasma
Respiratorio	Agravamiento de la aca-demia Intercambio de gases deficiente	Soluciones no balanceadas Retención hídrica Aumento de la presión venosa central	Edema pulmonar
Gastrointestinal	Alteraciones de los meca-nismos de la pared torácica Aumento de la frecuencia respiratoria Íleo	Retención hídrica Aumento de la presión venosa central	Edema intestinal Congestión hepática Edema visceral
Hemostasia	Congestión hepática Aumento de la presión intraabdominal Aumento del sangrado	Soluciones no balanceadas	Acidosis asociada a carga de cloro
Cicatrización Hemodinámico	Mala cicatrización Disminución del flujo en la microcirculación	Retención de líquidos Elevación de la presión venosa central	Edema local Disminución de la presión de perfusión

DIF = Diferencia de iones fuertes.

hipo e hipernatremia, acidosis metabólica hiperclorémica (por exceso de reposición con NaCl 0.9%) y alteraciones en la coagulación, entre otras⁽²⁾.

Dadas estas consideraciones, el «Steering Committee of the 12th Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)» designó grupos para que desarrollaran los siguientes temas:

- Definir metas en la terapia hídrica.
- Identificar mediante monitoreo las necesidades de líquidos y su déficit.
- Diferenciar los diferentes abordajes en cuanto a reanimación y manejo de líquidos con base en escenarios clínicos específicos.

Derivado de esta iniciativa se propuso un nuevo abordaje para el manejo de la reanimación con líquidos en el que se incluyen cuatro fases, lo que se incluye dentro del concepto de reanimación guiada por objetivos.

Reanimación: Empleo de líquidos dirigido a cumplir con metas de reanimación preestablecidas, con el objetivo de lograr un adecuado volumen intravascular, gasto cardíaco y perfusión microcirculatoria.

Optimización y estabilización: Ajuste del esquema hídrico según el tipo de solución, la velocidad de administración y el volumen, con el objetivo de optimizar y mantener una adecuada perfusión tisular.

De-reanimación: Con base en un aporte hídrico mínimo y la implementación de medidas para movilizar el exceso de volumen que se requirió para alcanzar las metas de las dos fases previas.

Fases de la reanimación

En el marco propuesto por Vincent y De Backer⁽³⁾ se reconocen cuatro etapas distintas de la reanimación hídrica: reanimación, optimización, estabilización y de-reanimación, las cuales se adaptan a distintos lapsos acordes a la estabilización del enfermo y cumplimiento de metas de reanimación.

Fase de reanimación

Esta fase se anticipa a una inmediata administración de líquidos, para reanimar aquellos pacientes en los que el estado de choque amenaza su vida y se caracteriza por la administración rápida de líquidos en bolos, adecuando el volumen necesario para cumplir metas.

Fase de optimización

En esta fase el paciente ya no se encuentra en peligro inminente de muerte, pero sí en una fase compensada del choque (con un alto riesgo de sufrir descompensación) en esta fase la administración de líquidos debe ser realizada con precaución

con el objetivo de optimizar la función cardíaca, mejorar la perfusión y disminuir el riesgo de desarrollar disfunción orgánica.

Es importante distinguir entre la administración rápida de líquidos mediante «bolos» la cual se realiza en la fase de reanimación inicial y en la mayoría de ocasiones sin una evaluación y fundamento adecuado versus el «reto con líquidos» el cual es definido como una prueba en la que los efectos de la administración de volumen es con base en un monitoreo estrecho del volumen intravascular y con el objetivo de evitar en lo posible una sobrecarga hídrica innecesaria.

Fase de estabilización

Esta fase refleja el punto en el cual el paciente se encuentra con una terapia líquida fija, en la que sólo se utilizan soluciones de mantenimiento ajustando pérdidas insensibles, requerimientos basales, gasto urinario, pérdidas gastrointestinales, acorde a las condiciones clínicas del paciente. Es importante considerar que esta etapa se distingue de las dos anteriores en el sentido de que se controló el estado de choque, se cumplieron las metas de reanimación, el volumen intravascular está conservado y se logró una adecuada perfusión, por lo que dosis altas de líquidos ya no son necesarias.

Fase de de-reanimación

Esta última fase se caracteriza por mantener la infusión de requerimientos basales de líquidos y favorecer la movilización del exceso de líquidos retenidos como resultado de la fase inicial de reanimación. De acuerdo con la evolución del enfermo, sus condiciones generales y la magnitud del balance positivo se pueden requerir del empleo de diuréticos, albúmina y en ciertos casos la implementación de terapia de reemplazo renal.

Se reconoce a estas fases como un proceso dinámico en donde los pacientes pueden experimentar un deterioro temporal, por ejemplo pacientes que se encuentran en fase de estabilización y presentan una infección grave que los lleve al choque séptico la cual nos llevaría a cambiar de estrategia hacia una de reanimación, o en aquellos pacientes que se encuentran en fase de de-reanimación y presentan choque hemorrágico teniendo que regresar de manera rápida a la fase de reanimación.

El más importante aspecto de este marco conceptual para la reanimación hídrica es hacer una evaluación meticulosa exhaustiva e individualizada para llevar a cabo una administración oportuna de líquidos de acuerdo a las necesidades, con mucha frecuencia el personal médico realiza la administración de líquidos como una receta de cocina sin llevar a cabo una evaluación de las condiciones clínicas de cada paciente.

Para evaluar los requerimientos hídricos de cada paciente se propone un monitoreo mínimo establecido para cada fase

Cuadro II. Fases de reanimación.

Fases	Reanimación	Optimización	Estabilización	De-reanimación
Objetivos	Sobrevida	Preservar la función orgánica	Soporte orgánico	Recuperación
Metas	Corrección del choque	Optimizar y mantener la perfusión tisular	Restricción hídrica Balances negativos	Movilizar el líquido acumulado
Tiempo	Minutos Choque séptico	Horas Inestabilidad hemodinámica	Días Estabilidad hemodinámica	Días a semanas Recuperado
Uso de líquidos	Bolo rápido	Valorar infusión de líquidos de manera juiciosa o usar reto de líquidos	Terapia líquida mínima en caso de intolerancia oral	Terapia restrictiva
Escenario clínico	Choque séptico Trauma mayor Cetoacidosis Quemaduras	Terapia dirigida por metas en transoperatorio	Pancreatitis Náusea y vómito postoperatorio	Paciente con nutrición parenteral en fase de recuperación Recuperación de disfunción renal

de reanimación. En la fase de rescate el tratamiento inicial debe hacerse usando una combinación del estado clínico del paciente y los parámetros hemodinámicos los cuales nos permitirán realizar el diagnóstico a la cabecera del paciente, el cual se puede realizar mediante la ecocardiografía, en esta fase es importante la vigilancia constante de la condición hemodinámica del paciente para asegurar un adecuado aporte hídrico con el fin de evitar la sobrecarga de líquidos.

Una vez que la administración de líquidos ha terminado el personal médico evaluará si el paciente será reanimado de manera adecuada con base en parámetros y datos obtenidos por la evaluación ultrasonográfica, ecocardiográfica, gradiente de CO₂, SvO₂ y niveles de lactato y de esta manera plantear el esquema de líquidos a seguir y evaluar con base en datos objetivos la transición de la fase de rescate a optimización. En la fase de optimización el énfasis de la terapia hídrica se

centra en asegurar la perfusión y oxigenación tisular. Las fases de estabilización y de-reanimación se centrarán sólo en la administración mínima necesaria y a la movilización de líquidos que pudiesen haber sobrecargado al paciente en las dos primeras fases (Cuadro II).

CONCLUSIÓN

El uso de líquidos en el perioperatorio es una práctica universal. Su empleo de manera racional, en especial durante la reanimación y con base en un proceso con objetivos bien determinados, es fundamental para evitar un estado de hipovolemia con depleción de volumen intravascular o las complicaciones derivadas de la sobrecarga hídrica de las que destacan disfunciones orgánicas, mayor estancia hospitalaria, costo de atención e incremento en la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Park M, Calabrich A, Maciel AT, Zampieri FG, Taniguchi LU, Souza CE, et al. Physicochemical characterization of metabolic acidosis induced by normal saline resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23:176-182.
2. Nguyen MK, Kurtz I. Quantitative interrelationship between Gibbs-Donnan equilibrium, osmolality of body fluid compartments, and plasma water sodium concentration. *J Appl Physiol (1985).* 2006;100:1293-1300.
3. Lang F, Busch GL, Ritter M, Völkl H, Waldegger S, Gulbins E. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. *Physiol Rev.* 1998;78:247-306.
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;14:325-330.
5. Bihari S, Peake SL, Seppelt I, Williams P, Bersten A; George Institute for Global Health; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Sodium Administration in critically ill patients in Australia and New Zealand: a multicentre point prevalence study. *Crit Care Resusc.* 2013;15:294-300.
6. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock.* 1998;9:364-368.
7. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Is hyperchloraemia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care.* 2011;26:175-179.
8. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest.* 1983;71:726-735.
9. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal versus chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308:1566-1572.
10. Cruces P, Salas C, Lillo P, Salomon T, Lillo F, Hurtado DE. The renal compartment: a hydraulic view. *Intensive Care Med Experiment.* 2014;2:26-32.
11. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2008;12:169-173.
12. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloraemic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest.* 2004;125:243-248.
13. Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286:686-692.
14. Bellocq A, Suberville S, Philippe C, Bertrand F, Perez J, Fouqueray B, et al. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric oxide synthase in macrophages. Evidence for Involvement of nuclear factor-kappa B activation. *J Biol Chem.* 1988;273:5086-5092.
15. Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, Elliot AR, West JB. Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol.* 1991;71:573-582.
16. Shaw AD, Kellum JA. The risk of AKI in patients treated with intravenous solutions containing hydroxyethyl starch. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:497-503.